

INTOXICAÇÃO POR PARAQUAT* APRESENTAÇÃO DE TRÊS CASOS E REVISÃO DE LITERATURA

CLÁUDIO MOSS DA SILVA**

LUIZ SUAREZ HALTY***

MAURA DUMONT HUTTNER****

RESUMO

Com a finalidade de descrever a clínica e a conduta terapêutica, nos casos de intoxicação por Paraquat, foi feita uma coletânea de três casos e uma revisão bibliográfica atualizada. São descritos três casos de intoxicação pelo Gramoxone (Paraquat), dois por via digestiva (fins suicidas) e um por via inalatória (acidental). Dois doentes evoluíram para óbito tardio (3 a 4 semanas), por insuficiência respiratória severa, devido à fibrose pulmonar, e um sobreviveu com seqüela radiológica-funcional respiratória moderada. Descreve-se a toxicologia do herbicida, a fisiopatologia das lesões viscerais (pulmonares, renais e hepáticas), e as possibilidades evolutivas e terapêuticas. Essas últimas dividem-se em três classes de medidas destinadas a: a) Diminuir a absorção do tóxico; b) Aumentar a excreção do tóxico; c) Diminuir as lesões teciduais. Conclui-se a importância de tomar medidas preventivas, mais eficazes, já que apesar da elevada toxicidade do Paraquat, ainda não é bem conhecido seu mecanismo de ação, e não existem medidas terapêuticas específicas de comprovada eficácia.

PALAVRAS-CHAVE: Intoxicação por Paraquat; Fibrose pulmonar.

ABSTRACT

With the aim of describing the clinics and therapeutic behaviour in cases of poisoning by Paraquat, a collection of three cases and as up-to-date bibliographic review were made. Three cases of poisoning by Gramoxone (Paraquat) are described, two by digestive way (suicide aim) and one by breathing way (accidental). Two patients evolved for later death (3-4 weeks), by severe respiratory insufficiency, due to pulmonary fibrosis and one survived with moderated respiratory functional-radiologic sequel. The herbicid toxicology, the physiopathology of visceral lesions (pulmonary,

* Trabalho realizado nas dependências do Hospital de Ensino Dr. Miguel Riet Corrêa Jr. FURG.

** Médico Residente (R₂) de Medicina Interna da FURG.

*** Prof. Titular IV do Dep. de Medicina Interna da FURG. Pesquisador do CNPq II c.

**** Prof.^a Assistente I do Dep. de Medicina Interna da FURG. Pesquisadora do CNPq III c.

renal and hepatic) and the evolutive and therapeutic possibilities are described. Those last ones are divided in three classes of procedures with the aim at: a) Decreasing the absorption of the toxic; b) Increasing the excretion of the toxic; c) Decreasing the tissual lesions. It is concluded the importance of taking more effective preventive proceedings since that, though the high toxicity of Paraquat, its mechanism of action is not yet well known and there is not specific therapeutic procedures of real efficiency.

KEY WORDS: Paraquat poisoning; Pulmonary fibrosis.

INTRODUÇÃO

O Paraquat (cloreto de 1, 1' dimetil 4, 4' dipiridilium) é um herbicida cujo nome comercial é Gramoxone, usado na agricultura em forma aerosol, grânulos ou solução aquosa, desenvolvido pela Imperial Chemical Industries Ltda. (Fig. 1).

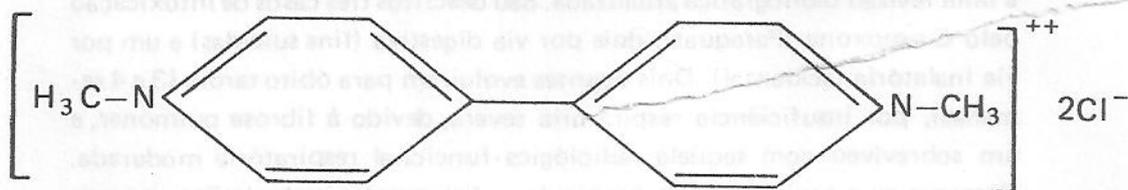


FIGURA 1 – Fórmula química do Paraquat.

É amplamente utilizado na lavoura (arroz, soja, cebola). Não é volátil, nem inflamável. É absorvido pela parte aérea das plantas e, em presença de luz e oxigênio, mata-as rapidamente, de modo ainda não bem conhecido. É inativado quando entra em contato com o solo.

APRESENTAÇÃO DOS CASOS

Caso 1: – JRM, 25 anos, solteiro, branco, agricultor e procedente de São José do Norte.

Paciente internado com uma história de que há 16 dias ingeriu com fins suicidas, aproximadamente, 10ml de Gramoxone.

Após a ingestão apresentou náuseas, vômitos e diarreia. Nessa época fez tratamento sintomático. Após essa data, iniciou com dispnéia, que piorou progressivamente, acompanhada de tosse seca e finalmente cianose, quando então foi internado.

No momento da internação, apresentava-se lúcido e coerente, intensamente dispnéico, cianótico e anictérico. Temperatura axilar 37.8°C, FC 104bpm, FR 48mrpm e PA 100/80mmHg. Na ausculta respiratória apresentava-se com MV rude, e estertores crepitantes intensos e disseminados. Ausculta cardíaca normal.

Abdome: plano, com dor à palpação profunda dos flancos e região hipogástrica. Fígado a 4cm do rebordo costal, não doloroso e de características normais. Sem visceromegalias.

Extremidades cianóticas e desinfiltradas.

Paciente foi medicado com corticosteróides, antibióticos, hidratação e

diurese forçada e oxigênio em cateter nasal.

Apesar de todas as tentativas, o paciente falece devido a insuficiência respiratória, 24 horas após a internação.

Exames Realizados

– Rx de tórax

A radiografia obtida em AP, com o paciente em decúbito dorsal, demonstra um comprometimento extenso dos pulmões, por áreas de consolidação parenquimatosa de aspecto heterogêneo sugerindo edema pulmonar (Fig. 2).

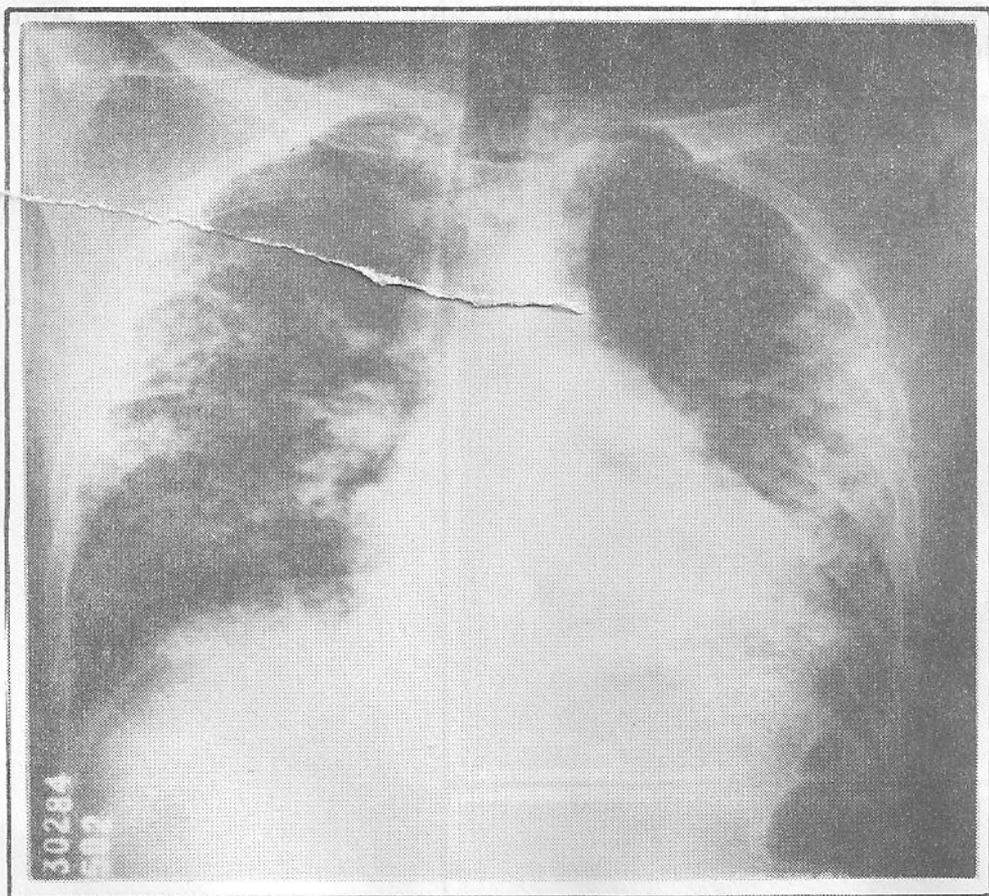


FIGURA 2

– Laboratório

Creatinina 1.81mg%, uréia 44mg%, Na sérico 140mEq/litro, K 2.9mEq/l. Hemograma com 41 de hematócrito, com hemoglobina de 13.6; 40.000 leucócitos, sendo 3% de eosinófilos, 7% de bastonetes, 77% de segmentados, 12% de linfócitos e 1% de monócitos.

Para cada 100 leucócitos, foram encontrados 7 eritroblastos, e 3 metamielócitos (16º dia).

Na sérico 136mEq/l e K sérico de 3.2mEq/l, TGO 16, TGP 17, BD 1.31, BI 0.84 e BT 2.15mg^o/‰. (17º dia).

Caso 2: – MC, 13 anos, solteira, branca, procedente de Rio Grande, estudante.

Paciente ingere um gole de Gramoxone com finalidades suicidas, apresentando a seguir vômitos e diarreia. Evolui com dispnéia e taquipnéia. Apresentou também, dor orofaríngea.

Aproximadamente 14 dias após, interna apresentando-se dispnéica, cianótica, anictérica, sem edema e com diurese mantida. FR 90mrpm, FC 120bpm.

Exames Realizados.

— Rx de tórax

Na admissão no hospital, uma radiografia pósterio-anterior, revela reticulação granular fina, extensa nos pulmões, sugerindo consolidação do espaço aéreo nas bases e principalmente no LSD, com obliteração do seio costofrênico lateral direito, sugerindo pequeno derrame pleural. Onze dias após, observa-se alteração do quadro radiológico, havendo redução da expansibilidade pulmonar e predomínio de comprometimento do interstício pulmonar (Fig. 3).

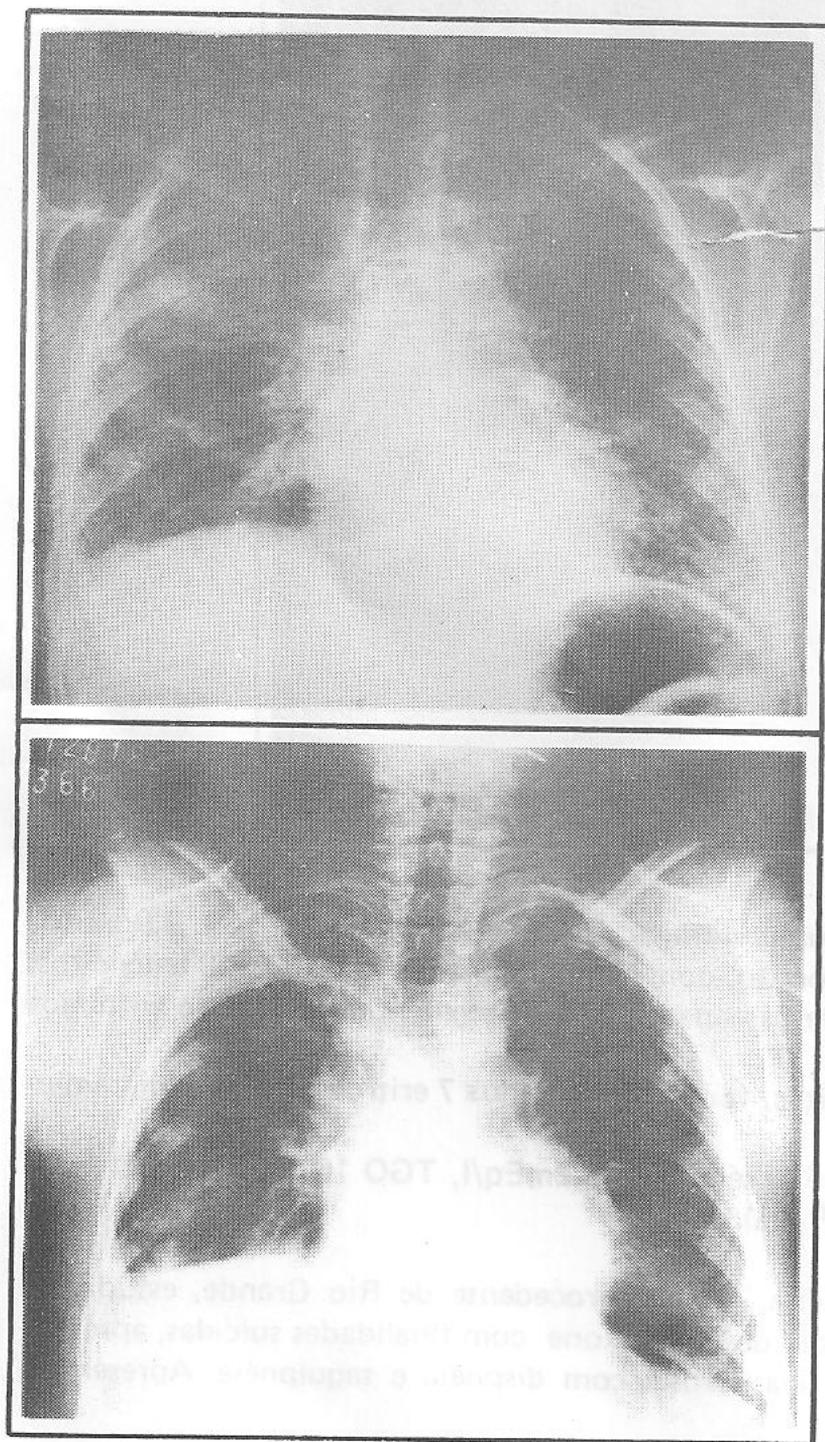


FIGURA 3

Laboratório

TGO 36 U/ml, TGP 20U/ml, BD 0,28mg%, BI 0,5mg%, BT 0,78mg%, Creatinina 1,3mg%, Uréia 51mg%, Hemograma com 11,9g% de hemoglobina, 10.600 leucócitos, sendo 64% de neutrófilos, 3% de bastonetes, 6% de monócitos e 27% de linfócitos (14^o dia).

– Espirometria (Vitalor)

	31/12	18/1	05/8	Normal
C V	300ml	700ml	1350ml	2800ml
CVF	300ml	700ml	1400ml	2400ml
VEF ₁	Impos.	650ml	1300ml	2050ml
FEP _{25 75}	Impos.	0.81 l/seg	1.61 l/seg	2,7 l/seg

– Gasometria

	30/12	04/01	13/01	
pH	7.39	7.48	7.44	
pO ₂	63.3	49.1	62.4mmHg	
pCO ₂	18.3	40.7	38.9mmHg	
HCO ₃	10.5	31.5	26.3mEq/l	
H ₂ CO ₃	0.60	1.23	1.16mMol/l	
E.B.	- 9.8	+9.6	+3.7mEq/l	
SAT.O ₂	90.5	86.5	91.5%	

A paciente evoluiu favoravelmente, e no último controle realizado, dois anos após a ingesta de Paraquat encontrava-se assintomática.

Durante a internação, a paciente foi tratada com diurese forçada, corticosteróides, propranolol, vitaminas C e E e exercícios respiratórios.

Caso 3: – RF, 40 anos, masculino, agricultor, procedente de São José do Norte.

Contato: inalação do Paraquat. No primeiro dia, o paciente apresentou sintomas de gastrite, retite e cistite. Seguiu-se dispnéia progressiva e cianose no 10^o dia, quando interna no hospital, apresentando estertores crepitantes e bolhosos disseminados. FR 34mrpm, Temperatura axilar 38 °C.

Paciente foi tratado com corticosteróides, antibióticos, diurese forçada e oxigenioterapia por cateter nasal.

O paciente evoluiu ao óbito, 24 dias após o contato com o Paraquat.

Exames Realizados

– Rx de tórax

Neste caso o comprometimento foi mais extenso à direita, observando-se na radiografia inicial uma opacidade pouco densa, reticular e difusa, mais notável no LSD, traduzindo uma intersticiopatia aguda (Fig. 4).

O controle evolutivo mostrou acentuado aumento da extensão das lesões, observando-se opacidades que ocupam espaço aéreo, predominando na base do pulmão direito, traduzindo comprometimento do setor alveolar. O pulmão esquerdo se manteve pouco afetado.

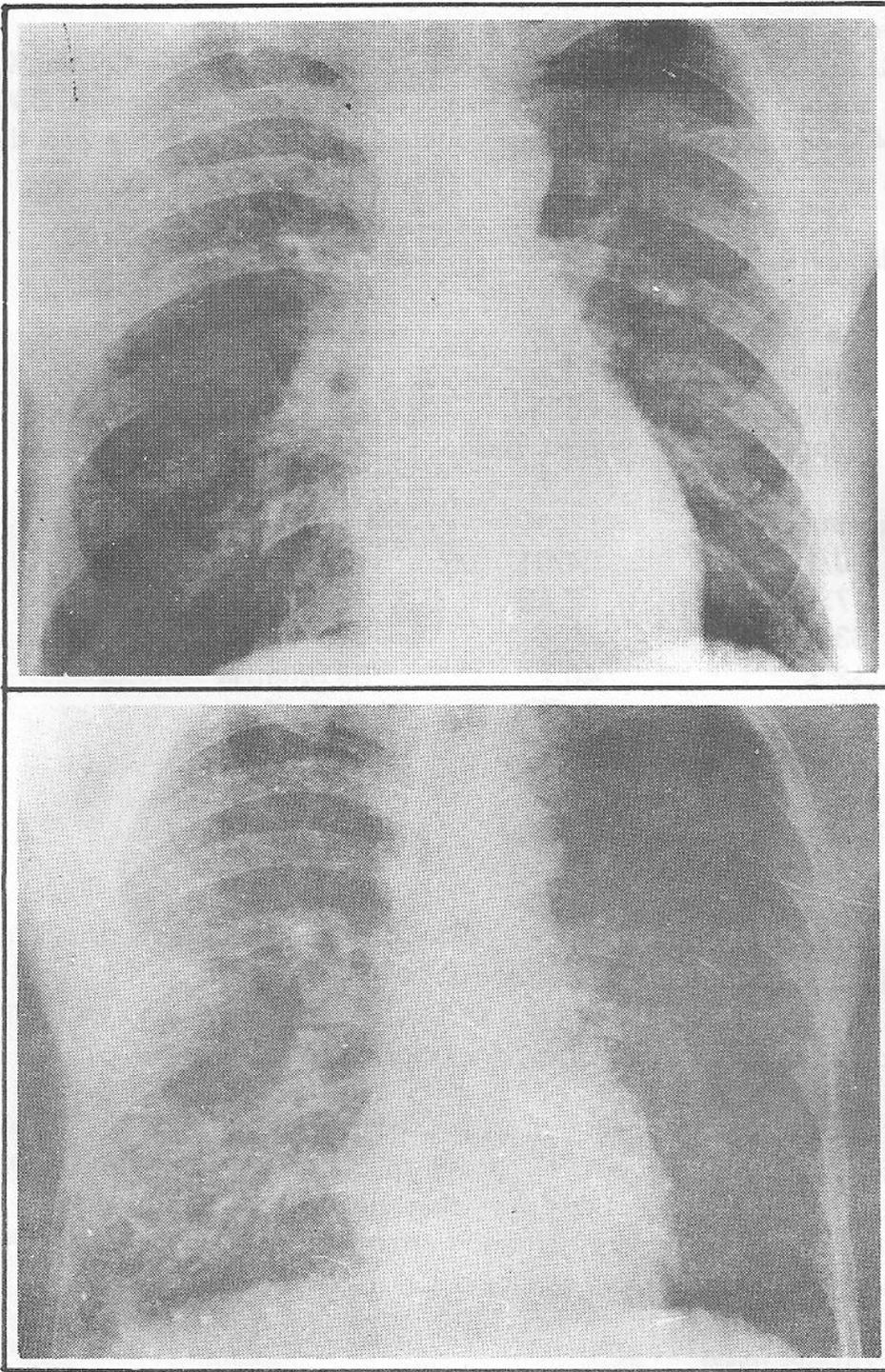


FIGURA 4

— Gasometria arterial

	11/3	21/3 c/ O ₂ 40%	25/3 c/ O ₂ 40%
pH	7.32	7.26	7.28
pO ₂	70.2	60.3	61.3mmHg
pCO ₂	43.0	30.4	30.9mmHg
HCO ₃	19.8	13.0	14.8mEq/l
CO ₂ T	20.3	13.7	15.7mEq/l
B E	-7.1	-12.5	-11.2mEq/l
SaO ₂	90.8	86.4	86.4%

– Laboratório

Em 11/3 apresentava um hemograma com 41 de hematócrito, 11.200 leucócitos. Uréia 144mg% e VSG de 80mm na 1ª hora.

Em 26/3 apresentava uma uréia de 60mg%, e uma creatinina de 1,4mg%.

– Resumo de Necropsia

Na macroscopia, os pulmões encontravam-se distendidos, e com elasticidade diminuída. Estavam, moderadamente, infiltrados por áreas de antracose, alternadas com zonas de enfisema bolhoso.

Nas superfícies de secção de ambos os pulmões observava-se áreas de um grosso enfisema quístico de paredes fibrosas, que não se colapsavam facilmente, associadas a outras áreas de conjuntivação, especialmente nas bases dos lóbulos.

O coração apresentava discreta dilatação de VD, o fígado uma discreta infiltração esteatósica, os rins uma discreta congestão passiva, e demais órgãos sem particularidades.

Na microscopia os pulmões apresentavam hiperplasia fibroprodutiva, intersticial e difusa, com extensas áreas de tecido de granulação evoluindo para fibrose, inicialmente originada nas paredes alveolares. Assinalava-se, também, metaplasia Malpighiana dos pequenos brônquios e antracose difusa. O fígado apresentava discreta esteatose e os rins discreta congestão passiva. Demais órgãos sem alterações.

DISCUSSÃO

A – Vias de Intoxicação e Absorção

Podemos dividir as vias pelas quais o Paraquat pode ser absorvido, basicamente em três:

- Digestiva;
- Cutânea;
- Inalatória.

Devemos salientar, ainda, que a intoxicação pode, também, ser classificada em acidental, suicida ou homicida.

O Paraquat, após sua ingestão oral, por ser muito irritativo, causa lesões (ulcerações) na mucosa orofaríngea, esôfago e até mesmo estômago, causando disfagia, vômitos intensos e até hematemese. Por sua ação irratativa direta sobre a mucosa intestinal, causa aumento do trânsito G.I., com cólicas abdominais, sintomas de retite e diarreia, a qual se for muito intensa pode precipitar uma desidratação, que poderá agravar ainda mais o quadro clínico, se não for bem manejada.

A absorção intestinal do Paraquat é baixa (10 a 20% da dose ingerida) e dura vários dias², e isso deve ser lembrado quando se instituir a terapêutica.

Está bem relatada a absorção cutânea¹⁴. Sabe-se que através da pele íntegra, o Paraquat não é absorvido, mas por ser muito irritativo, quando em contato prolongado, causa hiperemia local e formação de flictenas, passando então a ser amplamente absorvido.

Pode ocorrer absorção direta do Paraquat por inalação, devendo-se, no caso, lembrar que grande parte é deglutida, passando ao trato G.I.

B – Fisiopatologia e Patogenia

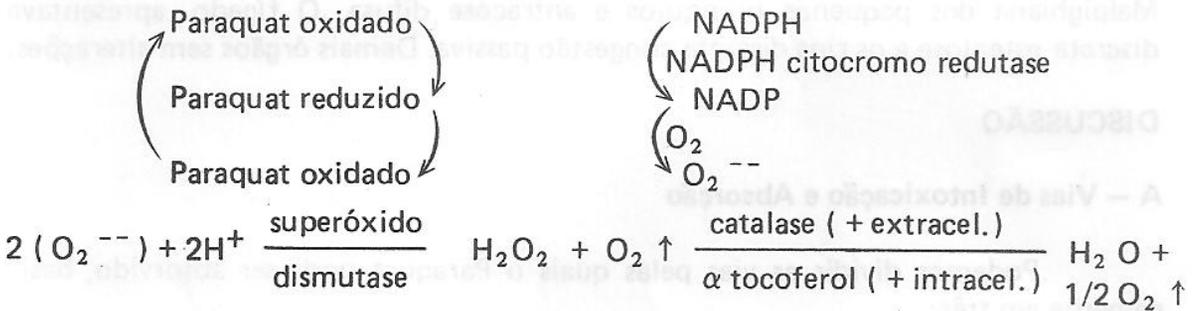
O mecanismo de ação do Paraquat não está totalmente elucidado.

O Paraquat estimula a taxa de oxidação do NADPH, sugerindo que pode agir como um aceptor de elétrons.

Os radicais de O_2 são capazes de alterar o DNA, despolimerizar polissacarídeos, depletar NADPH, facilitar a auto-oxidação de amins e tióis e causar peroxidação de lipídeos²¹.

São citados, basicamente, 3 radicais tóxicos do oxigênio, que são os íons superóxidos ($O_2^{\cdot -}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila (OH^{\cdot}).

Os radicais do Paraquat reduzidos são facilmente reoxidados ao Paraquat molecular pelo oxigênio, com concomitante redução do oxigênio molecular a íons superóxido ($O_2^{\cdot -}$), altamente reativo e instável, capaz de produzir dano celular direto, com peroxidação de membranas lipídicas celulares, destruindo-as.



A enzima superóxido dismutase se encontra na maioria dos tecidos, e é capaz de eliminar os íons superóxidos.

Por outro lado, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), por si, também é tóxico e pode ser destruído através da enzima catalase (uma grande molécula de 232.000 dáltons) ou α tocoferol.

O H_2O_2 poderia reagir com $O_2^{\cdot -}$ em presença de Fe^{+++} via reação de Herber-Weiss, gerando um radical hidroxila (OH^{\cdot}) altamente tóxico.

Estudos realizados, relatam que o Paraquat possui grande afinidade pelos tecidos pulmonares, atingindo concentrações pulmonares 6 a 10 vezes maiores do que os níveis séricos plasmáticos, vistos após absorção oral ou parenteral^{16,19} participando, junto, também, da maior proximidade dos pulmões com o O_2 atmosférico do que os demais tecidos. Este processo de maior concentração a nível pulmonar, parece estar relacionado com o uso de energia conforme estudos feitos "in vitro"¹⁹.

A nível pulmonar, o princípio básico de ação do Paraquat é através da lesão progressiva dos pneumócitos tipo II, havendo perda progressiva da produção de surfactante, com conseqüente colapso alveolar. As células epiteliais e endoteliais, também, podem ser atingidas.

Está bem demonstrado, através de lavagem brônquio - alveolar, que a alveolite que acompanha a exposição ao Paraquat é principalmente às custas de neutrófilos e macrófagos.

O neutrófilo está presente enquanto a alveolite é aguda e desaparece, logo, em seguida, ao cessar a exposição ao Paraquat.

O neutrófilo pode ser responsável pela toxicidade no parênquima, por ser fonte de radicais oxidantes, que pode mediar a lesão celular e, também, contém potentes proteases que podem lesar o tecido conectivo.

O macrófago alveolar parece ter um importante papel na fibrose pulmonar, através de mediadores como fibronectina glicoprotéica adesiva e fator de crescimento da entrega de macrófagos alveolares (AMGDF)²².

Segundo os trabalhos de Thurlbeck²⁰, existem dois tipos de lesões fibróticas que podem se desenvolver subagudamente.

Uma caracterizada pela formação de microcistos e fibrose intersticial, podendo ser proveniente da destruição das paredes alveolares. Seria conseqüência da necrose epitelial, baseada na dissolução da membrana basal e colapso alveolar.

As paredes alveolares destruídas se unem e a proliferação fibroblástica resulta em fibrose e formação de um fino padrão de favo de mel (honey - comb), muito semelhante à alveolite fibrosante no homem.

Um outro processo, um pouco menos elucidado, seria caracterizado pela formação de abundante tecido fibroso frouxo, dentro dos espaços alveolares, podendo representar a organização de um líquido edematoso, rico em proteína, proveniente dos alvéolos, num estágio inicial da intoxicação pelo Paraquat.

O mecanismo de ação do Paraquat sobre a função renal, pode ser devida tanto a uma lesão tóxica direta sobre o rim, como por insuficiência renal por má perfusão.

Sobre o fígado parece causar uma hepatite tóxica, com elevação inicial dos níveis de bilirrubinas, às custas de BD.

Também pode ocorrer miocardite intersticial difusa de etiologia discutida⁵.

TRATAMENTO

Muita coisa tem sido dita a respeito do tratamento da intoxicação pelo Paraquat, mas a grande verdade é que ainda não existe um antídoto específico, que evite seus malefícios sobre o organismo humano.

Pode-se, basicamente, dividir o tratamento conforme a sua finalidade e modo de ação¹⁵.

- a) Diminuição da absorção;
- b) Aumento da excreção;
- c) Diminuição e melhoria das lesões teciduais.

A) Diminuição da Absorção

Toda a literatura é unânime em citar as vantagens de usar-se:

- Indução ao vômito;
- Lavagem estomacal;
- Remoção de roupas contaminadas e banho;

– Substâncias absorventes (7% de bentonite ou 30% de Terra de Fuller – silicato de alumínio impuro em água) associadas a um purgativo salino (10g de sulfato de Mg ou Na) repetidamente a cada 2-4 horas^{1,7,17,19}.

Várias drogas têm sido citadas como eficientes absorventes mas, “in vivo”, somente a bentonite e terra de Fuller são efetivos⁷, e devem ser continuados por vários dias (48 – 72 horas após a ingestão).

B – Aumento da Excreção

Preconiza-se:

– Diurese forçada, com uso de manitol, soro fisiológico, furosemida, se necessários.

– Hemodiálise ou hemoperfusão com coluna de carvão.

Em alguns pacientes, na maioria dos quais não foi instituída uma terapêutica adequada, podem ser detectados níveis urinários de Paraquat, até 31 dias após sua ingestão^{7,15}.

A hemoperfusão continuada com coluna de carvão é o que tem no momento se mostrado mais promissor, necessitando maiores pesquisas, através de estudos multicêntricos.

A diálise peritoneal não tem se mostrado efetiva, sendo mais útil a hemodiálise, com ultrafiltração precocemente.

C – Diminuição e Melhoria das Lesões Teciduais

Cita-se:

– Ambiente hipóxicos;

– Enzima superóxido dismutase;

– Propanolol;

– Vitamina E;

– Imunossuppressores e esteróides;

– Colchicina;

– Evitar o uso de agentes B₂ adrenérgicos.

Para diminuir as lesões teciduais, é fundamental ter-se em mente que o oxigênio é tóxico para o paciente, embora o paciente encontre-se em grande parte dos casos em hipóxia. Logo, a primeira medida a ser realizada é manter o paciente em ambiente hipóxico, com O₂ de 10 – 12%, mantendo a PaO₂ de 40mmHg.

A enzima superóxido dismutase, ainda não comercializável no Brasil, vem sendo preconizada cada vez mais, sendo usada na dose de 10mg por via endovenosa duas vezes e 10mg por nebulização três vezes. O propanolol, segundo alguns^{1,8,15}, agiria impedindo a captação do Paraquat pelo pulmão. A vitamina E pode ser usada como antioxidante, na dose de 300mg por dia.

O uso de corticosteróides, por via sistêmica ou inalatória, continua sendo duvidoso. O uso de agentes agonistas B₂ (salbutamol, fenoterol) são tóxicos experimentalmente, por causarem diminuição do fluxo sangüíneo renal em ratos⁸ e, portanto, devem ser evitados por via sistêmica.

A colchicina, vem sendo usada pela sua ação antifibrótica, por redução do metabolismo protéico e da síntese de colágeno em pneumonite induzida por Paraquat¹³.

PROGNÓSTICO

Vários fatores têm sido tomados como de valor prognóstico, como a presença de estômago cheio ou não no momento da ingesta, o tempo entre a ingesta e o início da terapêutica adequada, o volume ingerido, o estado prévio da função renal, etc...

A presença de estômago cheio no momento da ingesta é de melhor prognóstico, pois há diminuição da absorção do Paraquat.

A dosagem precoce do Paraquat plasmático é o fator prognóstico mais confiável. Tem se dito que o radioimunoensaio é o método mais exato, embora em estudos comparativos, a técnica calorimétrica tenha se mostrado também efetiva⁵.

Após a ingesta, o pico sérico ocorre em 2 horas, 1 hora após ocorrem as maiores concentrações a nível renal e hepático e, finalmente, a nível pulmonar 5 – 7 horas após⁴.

Quanto à dose ingerida temos que:

a) Doses maiores do que 45mg por quilo, são fatias na grande maioria dos casos;

b) Doses em torno de 2g (\pm 10ml da solução) ocorre, inicialmente, um quadro de insuficiência hepática e renal, com melhora progressiva, mas acompanhados de deteriorização da função respiratória, podendo ocorrer o óbito em até 30 dias¹⁹;

c) Quando doses maiores são ingeridas (10g ou \pm 50ml da solução), ocorrem rapidamente sinais sérios de intoxicação e a morte ocorre em 1 – 3 dias, por falência de múltiplos órgãos. É descrito o caso⁵ de um paciente que falece 19 horas após a ingesta de \pm 50g de Paraquat, com insuficiência cardíaca, insuficiência renal e insuficiência respiratória.

É também de valor prognóstico, o estado de função renal, devendo-se evitar a todo custo uma insuficiência renal de origem pré-renal, já que o Paraquat é fundamentalmente excretado por via urinária.

É necessário fazer-se correção da creatinina sérica em pacientes com intoxicação pelo Paraquat, já que esta sofre variações nestes pacientes⁶.

CONCLUSÕES

Está bem estabelecida a grande toxicidade que o Paraquat pode causar sobre o homem, em casos de intoxicação, tanto acidental, como com fins suicidas, além das poucas chances de se conseguir um sucesso terapêutico, em virtude do não conhecimento exato de seu mecanismo de ação.

Deve-se, sempre, ter em mente todas as possibilidades de manifestações clínicas sobre os diversos aparelhos e sistemas, com suas complicações.

Sabe-se que a evolução depende principalmente do volume, (dose) em casos de ingestão, e do tempo de contato com a pele, em casos de absorção cutânea, até a atuação de um médico experiente, o qual fará uso de todas as medidas destinadas a diminuir a absorção, aumentar a excreção e diminuir as lesões teciduais.

Todas as medidas destinadas a diminuir a absorção e aumentar a excreção do tóxico são válidas e devem ser aplicadas sempre que possível, já que das medidas

destinadas a diminuir as lesões teciduais, as únicas demonstradas como, provavelmente, efetivas seriam os ambientes hipóxicos e talvez o uso da enzima superóxido desmutase, tanto por via inalatória, como endovenosa. As demais medidas são usadas empiricamente, e com resultados discutidos.

Fica bem claro a necessidade de serem realizadas medidas preventivas para evitar os possíveis casos de intoxicação. Iniciando pela própria embalagem do Paraquat, que deve conter advertência de perigo, "caretas" para afastar crianças, mau gosto e eméticos para se conseguir uma ingesta de volume menor e vômito precoce.

É importante que haja uma educação rural no sentido de que todos que usem o Paraquat, o façam com roupas protetoras, além do conhecimento das primeiras medidas a serem executadas em caso de ingesta ou contato prolongado com o Paraquat.

Finalmente, seria de maior importância, uma revisão pelos órgãos de Saúde Pública, sobre a validade de se produzir um herbicida tão tóxico para o homem, e do qual ainda se desconhece um antídoto específico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. REZENDE, Sílvio M. et alii. Intoxicação pelo paraquat: apresentação de um caso fatal após ingesta suicida. *Jornal de Pneumologia*, 7 (3) : 155-8, set. 1981.
2. WINCHESTER, James F. et alii. Haemoperfusion for paraquat poisoning. *The Lancet*, 30 : 277, jul. 1983.
3. BISMUTH, C. et alii. Intoxication par le Paraquat: evaluation du pronostic et du traitement à partir de 28 cas. *Nouv Presse Med*, 11 (44) : 3239-44, nov. 1982.
4. GARNIER, R. et alii. Haemoperfusion for paraquat poisoning. *The Lancet*, 2 (8344) : 277, jul. 1980.
5. LEROY, J. P. et alii. Intoxication massive par le Paraquat avec décès précoce (19h). A propos d'un cas avec étude ultrastructurale. *Ann. Pathol.*, 2 (4) : 332 - 5, 1982.
6. WEBB, D. B. et alii. Paraquat poisoning and kidney function tests. *The Lancet*, 1 (8235) : 1424, jun. 1981.
7. FAIRSHTER, R. D. et alii. Paraquat poisoning: manifestations and therapy. *The American Journal of Medicine*, 29 (6) : 751-3, dez. 1975.
8. MALING, H. M. et alii. Reduced body clearance as the major mechanism of the potentiation by B_2 - Adrenergic Agonists of Paraquat lethality in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 43 : 57-72.
9. MANKTELOW, B. N. The loss of pulmonary surfactant in Paraquat poisoning. A model for the study of the respiratory distress syndrome. *British Journal of Experimental Pathology*, 48 : 366-9, 1967.
10. CAMPBELL, S. Paraquat poisoning. *Clinical Toxicology*, 1(3): 245-9, set. 1968.
11. BULLIVANT, C. M. Accidental poisoning by Paraquat; report of two cases in man. *British Medical Journal*, 21 maio 1966. p. 1272-3.
12. FISHER, H. K. & et alii. Early pulmonary effects of Paraquat in rats. *Clinical Research*, 18 : 190, 1970.

13. VINKEN, W. & et alii. Paraquat poisoning and colchicine treatment. **Annals of Internal Medicine**, 95 (3) : 391-2, 1981.
14. WOHLFAHRT, D. J. Fatal Paraquat poisoning after skin absorption. **The Medical Journal of Australia**, 12 jun., 1982. p. 512-3.
15. SANCHEZ-GUISANDE, D. et alii. Fracaso renal agudo (FRA) secundario a intoxicación por Paraquat. **Revista Clínica Española**, 167 (2) : 188, 1982.
16. SKILLRUD, D. M. et alii. Paraquat induced injury of type II alveolar cells. **American Review of Respiratory Disease**, 129 (6) : 995-9, jun. 1984.
17. SMITH, L. L. et alii. Effective treatment for Paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of Paraquat poisoning in man. **British Medical Journal**, 7 : 569-71, dec. 1974.
18. FISHER, H. K. et alii. Pulmonary effects of the herbicide Paraquat studied 3 days after injection in rats. **Journal of Applied Physiology**, 35 (2) : 268-73, 1973.
19. ROSE, M. S. The treatment of Paraquat poisoning. Imperial Chemical Industries Limited. Central Toxicology Laboratory, out. 1977.
20. THURLBECK, W. M. et alii. Pulmonary effects of Paraquat poisoning. **Chest**, 69 (2), fev. 1976. Supplement.
21. MARTIN II, W. J. et alii. Oxidant injury of lung parenchymal cells. **Journal of Clinical Investigation**, 68 : 1277-8, nov. 1981.
22. SCHOENBERGER, C.I. et alii. Paraquat induced pulmonary fibrosis. **American Review of Respiratory Disease**, 129 : 168-73, 1984.
23. MATTHEW, H. et alii. Paraquat poisoning; lung transplantation. **British Medical Journal**, 13 : 759-63, 1968.
24. COPLAND, G. M. et alii. Fatal pulmonary intra-alveolar fibrosis after Paraquat ingestion. **The New England Journal of Medicine**, 8 : 290-2, ago. 1974.