

ASPETOS GERAIS DA INTOXICAÇÃO POR PARAQUAT EM ANIMAIS DOMÉSTICOS

GENERAL ASPECTS OF PARAQUAT INTOXICATION IN DOMESTIC ANIMALS

Ana Santos*, Francisco Maia, Mariana Coutinho, Ana Lúcia Rodrigues

Centro de Investigação em Ciências Veterinárias- Faculdade de Medicina Veterinária- Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

* anokinhas89@gmail.com

Resumo: O paraquat, herbicida amplamente utilizado na agricultura, é um produto tóxico, pois pode causar intoxicações fatais, principalmente pela falta de antídoto eficaz para reversão do quadro clínico. Os efeitos toxicológicos são decorrentes da indução ao stress oxidativo. O órgão alvo principal é o pulmão, que pode apresentar edema, hemorragia, inflamação intersticial e fibrose, culminando com falência respiratória grave e morte. Além disso, é nefrotóxico, hepatotóxico, miotóxico e neurotóxico. O tratamento da intoxicação além de visar a diminuição da absorção e estimular a excreção do paraquat absorvido, atualmente é baseado em medidas que diminuam o stress oxidativo utilizando substâncias antioxidantes e que, conseqüentemente, revertam o quadro toxicológico instalado, especialmente o pulmonar. Como métodos de diagnóstico, entre as metodologias quantitativas disponíveis, os métodos cromatográficos são os mais relatados para materiais biológicos. Porém, a electroforese capilar e os imunoensaios podem ser utilizados. Por outro lado, uma reação simples e rápida de caracterização urinária com ditonito de sódio é muito utilizada, pois é preditiva na suspeita de intoxicações agudas. Em conclusão, perante o alto potencial de morbimortalidade nas intoxicações por paraquat, a reversão dos danos pulmonares com uso de antioxidantes tem sido muito estudada, porém não há o estabelecimento de um antídoto específico. No diagnóstico laboratorial, métodos cromatográficos, eletroforéticos e imunológicos são usados para quantificá-lo, contudo a reação urinária com ditonito ainda é valiosa na rotina da toxicologia clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Paraquat, intoxicação, ditonito de sódio.

Abstract: Paraquat is a herbicide widely used in agriculture. It is a very toxic product, fatally poisoning mainly by the lack of an efficient antidote to revert the clinical state. Toxicological effects are decurrent of oxidative stress. The most important target organ is the lung, which can display edema, hemorrhage, interstitial inflammation and fibroses, culminating in serious respiratory failure and death. Moreover, it is nephrotoxic, hepatotoxic, miotoxic and neurotoxic. The treatment, besides aiming the decrease of absorption and stimulating the excretion of absorbed paraquat, the poisoning treatment nowadays is based on measures that decrease oxidative stress using antioxidants, consequently reverting clinical state, mainly the pulmonary. Among the available quantitative diagnostic methods, the chromatographic are the most reported ones for biological samples. However, capillary electrophoresis and immunoassay methods can be used. On the other hand, a simple and fast urinary reaction with sodium dithionite is very utilized because it is predictive in acute poisoning suspect. Concluding, in the presence of high morbimortality potential in paraquat intoxications, the reversion of pulmonary toxicity with antioxidants is extensively studied, but a specific antidote is not established. In laboratorial diagnostic, chromatographic, electrophoretic and immunologic techniques are applied to paraquat quantification, although in clinical toxicology the sodium dithionite reaction is still significant.

KEY-WORDS: Paraquat, poisoning, sodium dithionite.

INTRODUÇÃO

O Paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridilo) foi pela primeira vez sintetizado em 1882. No entanto, a sua ação herbicida foi descoberta apenas em 1955.

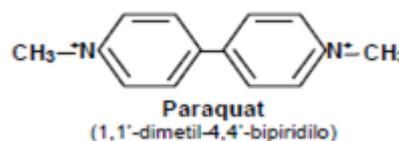


Figura 1 – Fórmula estrutural do Paraquat.

Começou a ser comercializado desde 1962 sendo estendido a vários países (Peterson & Talcott, 2006).

Pode ser encontrado com os seguintes nomes comerciais: Gramaxone®, Gramocil®, Agroquat®, Gramuron®, Paraquat®, Paraquol®, e também em misturas com outros princípios activos, como Secamato® (Oga, 2003).

Os primeiros casos fatais foram acidentais e ocorreram em 1964 sendo apenas relatados em 1966. Desde então, têm sido reportadas várias mortes resultantes de intoxicações ocupacionais, acidentais e/ou suicidas (Lheureux *et al.*, 1995; Riegel, 1996; Erickson *et al.*, 1997; Sittipunt, 2005). Em muitos países o seu uso foi proibido ou severamente restrito (Peterson & Talcott, 2006).

É um herbicida dissecante, de contacto não-seletivo e de largo espectro, sendo um sal de amónio bi-quaternário, usualmente sintetizado na forma de sal diclorídrico com rápida ação de contacto (Syngenta, 2009).

É um sólido incolor, cristalino e higroscópico cuja fórmula molecular é $C_{12}H_{14}N_2$, com peso molecular de 186, 25. Na forma de sal dicloreto é representado pela fórmula $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$, com peso molecular de 257,25. Não é volátil, explosivo ou inflamável em solução aquosa. É corrosivo para metais e estável em solução ácida ou neutra, mas hidrolisa-se facilmente em meio alcalino. Os seus sais são eletrólitos fortes que, em solução, se dissociam numa grande quantidade de iões positivos e negativos. É solúvel em água, possui baixa solubilidade em álcoois e é insolúvel em solventes orgânicos não polares (gordura ou óleo) (Chan *et al.*, 1998; Syngenta, 2009).

Apresenta baixo custo e grande eficácia como herbicida e ausência de efeitos poluentes cumulativos para o solo (Honoré *et al.*, 1994; Xarau & Laita, 2000; Serra *et al.*, 2003). Ao depositar-se na superfície dos vegetais, sofre degradação fotoquímica através dos raios solares e ultravioleta, originando compostos menos tóxicos que o produto inicial (Honoré *et al.*, 1994). Alguns

microrganismos do solo também podem degradá-lo (Hamadi *et al.*, 2004), e quando atingem o solo, é rápida e ativamente absorvido pelos minerais argilosos (Serra *et al.*, 2003).

Paraquat é um dos tóxicos pulmonares mais conhecidos. É um químico agrícola seguro se usado corretamente de acordo com as instruções do fabricante, pois na rotina agrícola ou comercial, apenas uma pequena quantidade do produto diluído é absorvida pela pele íntegra ou se torna sistémica pela inalação de aerossóis. As partículas dos aerossóis são demasiado grandes para atingirem as vias aéreas inferiores. Os sintomas mais comuns resultantes da inalação destas partículas são: dores de garganta e hemorragias nasais, sendo a toxicidade sistémica rara. Podem tornar-se mais graves se houver um contacto prolongado e excessivo. A maior parte das lesões ocupacionais reportadas são causadas pela irritação e corrosão das membranas mucosas, córnea e pele (Peterson & Talcott, 2006).

EFEITOS TÓXICOS E DOSES LETAIS

Nos animais, o paraquat apresenta um grau moderado de toxicidade. Não é nocivo para peixes, aves nem organismos aquáticos, quando usado em doses normais, não tendo quase nenhum efeito nefasto em abelhas (Syngenta, 2009).

A dose letal média (DL50) por ingestão oral varia entre 22-262 mg/kg, de acordo com a espécie (Ecobichon, 1991). Para cães é de 25-50 mg/kg e para gatos é de 40-50 mg/kg. A maioria dos casos de intoxicação em animais domésticos é causada pela ingestão de vegetação contaminada, acesso acidental ao produto ou ainda como resultado de envenenamento intencional. A ingestão de paraquat em doses tóxicas provoca sinais clínicos e lesões patológicas semelhantes às observadas em seres humanos, macacos, ratos, cães e gatos. A maioria dos envenenamentos acidentais ou suicidas foram reportados em seres humanos, no

entanto a maioria dos dados existentes são de estudos efetuados em animais de laboratório (Peterson & Talcott, 2006). Em humanos, não existe um consenso, mas sabe-se que a ingestão de 10-15 ml de uma solução a 20%, concentração na qual o produto normalmente é comercializado, seria suficiente para provocar intoxicações fatais, embora existam confirmações de fatalidades provocadas pela ingestão de apenas 1 ml dessa solução (Teare, 1976). Apresenta assim, um índice de mortalidade superior a 70% em humanos (Naito & Yamashita, 1987), principalmente pela falta de um antídoto eficaz para reverter o quadro clínico (Serra *et al.*, 2003).

TOXICOCINÉTICA

Absorção oral

Vários estudos têm demonstrado em cães que a ingestão de baixas doses de paraquat são rapidamente absorvidas, mas de forma incompleta (Peterson & Talcott, 2006). A absorção digestiva é baixa (< 10% da dose ingerida), mas rápida, com pico plasmático em torno de 2-4 horas, decaindo muito rapidamente, já que numa primeira fase a semi-vida de eliminação gira em torno de 5 horas (Houzé *et al.*, 1990).

Aproximadamente 25%-28% do paraquat ingerido oralmente é absorvido. Alguns dados sugerem que a absorção é facilitada no intestino delgado. A solução atinge rapidamente o intestino delgado, especialmente se o estômago se encontrar vazio (Peterson & Talcott, 2006). A maioria do paraquat é excretada inalterada na urina, embora possa ser metabolizado, e, aproximadamente 15% do composto absorvido é eliminado pelas fezes (Beasley, 1999).

Uma vez absorvido, este é distribuído para a maioria dos órgãos sendo encontrado inicialmente em concentrações maiores no rim, o maior órgão de eliminação. Os pulmões são os principais órgãos de reservatório libertando lentamente o

composto inalterado de volta para a corrente sanguínea. Esta compartimentação e posterior libertação contribui para a excreção renal do composto por várias semanas após a sua ingestão (Peterson & Talcott, 2006).

Existem descrições de que a administração oral de paraquat na forma de dicloreto em ratos resulta em 94% de excreção nas fezes e 6% na urina dentro de 48 horas (Food and Agriculture Organization [FAO] & World Health Organization [WHO], 2000).

Absorção pulmonar

A absorção por via respiratória é considerada fraca pois é considerado não volátil, uma vez que a sua pressão de vapor ou volatilidade é tão pequena que não é mensurável. Outra razão deve-se ao facto das partículas dos aerossóis terem diâmetro superior a 5 µm e não conseguirem passar a barreira alveolar. Foram registados assim, poucos casos de intoxicação por absorção pulmonar (FAO & WHO, 2000).

Embora a absorção por esta via seja fraca, este órgão, como foi referido, é o maior reservatório de acumulação, podendo o tóxico alcançar concentrações letais em menos de 10 horas. Assim é a principal via orgânica para a toxicidade tendo como principal efeito a paragem respiratória. O paraquat não é metabolizado, mas sim reduzido a um radical livre instável que é reoxidado para formar um catião e produzir um anião superóxido. A biotransformação do composto nos pneumócitos tipo I e tipo II gera a produção de radicais livres resultando na peroxidação de lípidos e dano celular. A hemorragia, o edema e os leucócitos infiltram os espaços alveolares, ocorrendo assim a proliferação de fibroblastos. Há um declínio progressivo na tensão de oxigénio arterial e na capacidade de difusão de CO₂, levando assim a uma paragem respiratória (Peterson & Talcott, 2006).

Absorção dérmica

Apenas tem significado se houver lesão da pele, não sendo absorvido em grande extensão pela pele íntegra (FAO & WHO, 2000). É praticamente impermeável ao paraquat, mas torna-se permeável quando irritada ou ulcerada, podendo a úlcera ser produzida pelo contacto prolongado ou pela elevada concentração do tóxico (Syngenta, 2009).

TOXICODINÂMICA

Nas plantas, o paraquat exerce a sua atividade herbicida por interferir no sistema intracelular de transferência de eletrões, inibindo a redução de NADP a NADPH durante a fotossíntese, quando os radicais superóxido, oxigénio singleto, hidroxilo e peróxido de hidrogénio, são formados nas plantas (Proudfoot *et al.*, 1979). Este processo leva à destruição dos lípidos das membranas celulares, pela polimerização de compostos lipídicos insaturados (González *et al.*, 2001), provocando lesão nestas, nas proteínas e no DNA (Peter *et al.*, 1992).

Nos mamíferos, o mecanismo responsável pela toxicidade, ainda não está totalmente esclarecido (Giri *et al.*, 1979). No entanto, tem sido proposto que o dano tecidual seja similar ao que acontece nas plantas (Peter *et al.*, 1992).

Inicialmente, o paraquat, reage com uma substância dadora de eletrões, o NADPH, sofrendo redução por ação da enzima NADPH-citocromo P450 redutase, o que resulta na geração de um radical paraquat. Entretanto, sob condições aeróbias, este eletrão é transferido ao oxigénio, que se transforma em superóxido (anião). Como há suprimento de oxigénio no tecido pulmonar, o radical paraquat rapidamente se auto-oxida, produzindo radicais de superóxido e regenerando o paraquat (Farrington *et al.*, 1973; Sittipunt, 2005). Na presença de suprimento suficiente de equivalentes reduzidos (NADPH), podem ocorrer

repetidos ciclos de redução e reoxidação do herbicida (Peter *et al.*, 1992). O superóxido que se forma pode ser destoxificado pela ação da enzima superóxido dismutase, produzindo assim peróxido de hidrogénio. Este é removido através da enzima catalase. Entretanto, a superóxido dismutase pode ser suprimida pela grande quantidade de superóxido que vai sendo produzida quando há altas doses de paraquat. Desta forma, os aniões superóxido sofrem uma reação de dismutação não-enzimática, formando o oxigénio singleto, que “ataca” os lípidos insaturados das membranas celulares, dando origem a radicais livres lipídicos que, espontaneamente, geram radicais peróxil lipídicos. Estes podem reagir com outros ácidos gordos polinsaturados, produzindo um hidroperóxido lipídico e outros radicais livres lipídicos, propagando o processo continuamente, como uma reação em cadeia, a peroxidação lipídica (Bus *et al.*, 1975; Peter *et al.*, 1992).

Em consequência, o balanço entre a geração de radicais de oxigénio e a sua dissipação pelos sistemas celulares de defesa (enzima superóxido dismutase, catalase, peroxidase, glutathione, vitamina E) é alterado, possibilitando que espécies reativas “ataquem” as biomoléculas, desencadeando o dano tecidual (Peter *et al.*, 1992). O dano tecidual ocorre principalmente nos pulmões (Kelly *et al.*, 1978; Ranjbar *et al.*, 2002). Outros efeitos tóxicos do paraquat incluem necrose do miocárdio, necrose hepática periácinar, necrose dos túbulos renais e necrose adrenocortical (Kelly *et al.*, 1978).

SINAIS CLÍNICOS DE INTOXICAÇÃO

Aparentemente, cães e bovinos têm sido intoxicados mais frequentemente do que outras espécies de animais domésticos. Em cães, por exemplo, as intoxicações descritas ocorreram acidentalmente, por ingestão de relva tratada, previamente com o herbicida, ingestão de vômito de outro animal intoxicado e de forma não identificada em ambiente rural onde houve aplicação do

produto (Johnson & Huxtable, 1976). Os animais podem acidentalmente ter acesso às áreas pulverizadas e, em muitas circunstâncias, como em áreas de silvicultura e em terrenos não cercados, é impossível manter os animais sempre longe da pastagem pulverizada (Calderbank *et al.*, 1968). A intoxicação por água contaminada já foi descrita em ovinos (Peterson & Talcott, 2006). Podem também ter ocorrido intencionalmente (Bischoff *et al.*, 1998).

Após a exposição, os sinais clínicos da intoxicação podem levar de várias horas a três dias para terem início. Se forem ingeridas grandes quantidades de paraquat, podem ser observados, os sinais clínicos agudos como excitação, ataxia, diarreia, dificuldade respiratória e convulsões (Beasley, 1999).

O quadro sintomatológico é típico e está bem descrito na literatura, embora varie muito consoante a espécie e a dose envolvida, podendo este abarcar todos ou apenas alguns dos sintomas descritos (Beasley, 1999).

A evolução dos sintomas pode ocorrer de acordo com a gravidade da intoxicação:

Casos pouco graves (subagudos)

Estes quadros podem dividir-se em três fases consoante os sintomas e o tempo que estes demoram a aparecer. A primeira fase ocorre entre o primeiro e o terceiro dia, podendo esta ser assintomática ou não. O animal pode apresentar alterações gastrointestinais como vômito, salivação, anorexia, perda de peso, letargia, desidratação, hematemesa, melena, dor abdominal cranial, diarreia, pirexia, polidipsia, diminuição da motilidade intestinal e até mesmo íleo paralítico (embora este último sintoma seja mais comum com o diquat). As mucosas expostas ao paraquat, nomeadamente as do aparelho digestivo podem encontrar-se dolorosas, irritadas, com exsudação, descamação e por vezes ulceradas. O animal pode apresentar uma esofagite e estomatite. A perfuração esofágica é rara, mas pode ocorrer, levando

a uma mediastinite. A lesão hepática e renal nesta altura é mínima ou ausente. Por vezes, nos cinco dias seguintes, o animal pode aparentar uma melhoria clínica (Naito & Yamashita, 1987). A segunda fase ocorre dois a três dias após a ingestão. O animal pode apresentar insuficiência renal aguda (IRA) e síndrome de fanconi, com hematuria, azotémia, oligúria ou anúria. A lesão renal deve-se à toxicidade do paraquat e à hipovolémia. Esta lesão renal tende a ser reversível, voltando aos parâmetros normais após alguns dias (Oga, 2003). As lesões hepáticas não são tão frequentes, já que usualmente apenas ocorrem com doses elevadas. Podem ocorrer arritmias e défice de pulso (Oliveira *et al.*, 2002). A terceira fase ocorre nos dois a dez dias após a ingestão. O animal pode apresentar uma insuficiência respiratória progressiva ou o chamado síndrome de stress respiratório agudo (ARDS, acute respiratory distress syndrome), que consiste em taquipneia, dispneia, cianose, e ferveres húmidos à auscultação pulmonar. Pode desenvolver tosse, hemoptise e secreções brônquicas. O pulmão vai perdendo o surfactante pulmonar, fica edemaciado e hemorrágico, sofrendo posteriormente um processo de fibrose. O ritmo respiratório é sempre rápido, mas pode ser superficial ou profundo. Esta lesão pulmonar é progressiva e dose-dependente, podendo evoluir até aos 21 dias após a ingestão. A morte pode ocorrer ao fim deste tempo por hipoxémia grave e acidose metabólica. O animal, pode no entanto, morrer logo nos primeiros 7 a 8 dias por edema pulmonar e insuficiência orgânica geral. Os animais que sobrevivem podem ficar com lesões respiratórias permanentes, como por exemplo, intolerância ao exercício (Peter *et al.*, 1992; FAO & WHO, 2000), enquanto outros sobrevivem apenas até desenvolverem uma severa fibrose pulmonar (FAO & WHO, 2000).

Casos graves (agudos)

Nestes casos, os animais, nomeadamente o cão, podem apresentar excitação do sistema nervoso central (SNC), ataxia e convulsões 6 horas após a ingestão. O aparelho digestivo também é afetado à semelhança do quadro subagudo, mas os sintomas aparecem mais cedo. Pode ocorrer insuficiência renal (Bus *et al.*, 1975; Lheureux *et al.*, 1995; FAO & WHO, 2000; Peterson & Talcott, 2006), provocando lesões nos túbulos contornados proximais, (Beasley, 1999) e possível insuficiência hepática (Bus *et al.*, 1975; Lheureux *et al.*, 1995; FAO & WHO, 2000; Peterson & Talcott, 2006), em que se observa degeneração dos hepatócitos na região periportal e esporadicamente necrose celular da região central dos lóbulos hepáticos provocando icterícia. É possível ainda que ocorra colestase, inflamação portal, edema e degeneração ou necrose dos canais biliares, intra ou extra-hepáticos, e da vesícula biliar, assim como estase do canal pancreático (Lheureux *et al.*, 1995). Posteriormente, começa a desenvolver-se ARDS. Neste quadro, o animal pode aparecer inicialmente apenas com taquipneia e bradicardia que se agrava para dispneia com taquicardia e cianose. A morte ocorre em 7 a 10 dias por insuficiência respiratória (Klaassen *et al.*, 1986; Beasley, 1999; Syngenta, 2009).

Casos muito graves (fulminantes)

Os animais apresentam um quadro de vômito pouco depois da ingestão. Ao fim de uma hora apresentam excitabilidade do SNC e ataxia. Três horas depois, estão imóveis e morrem por insuficiência respiratória (Klaassen *et al.*, 1986).

DIAGNÓSTICO TOXICOLÓGICO E METODOLOGIAS DISPONÍVEIS

Com uma anamnese apropriada e a observação dos sinais clínicos e lesões, o

diagnóstico pode ser feito. As alterações histológicas também são importantes no diagnóstico e deve ser feita uma análise da fonte de intoxicação suspeita com deteção de quantidades potencialmente tóxicas. Em muitos casos, por causa da rápida excreção, a urina pode ser analisada, tendo esta análise maior valor se for realizada nos primeiros dois dias ou logo após a exposição. Este teste pode confirmar a exposição mesmo antes de ser estabelecido o diagnóstico (Beasley, 1999).

Existem vários métodos para determinação do paraquat que têm sido descritos na literatura, incluindo métodos colorimétricos, cromatográficos, electroforéticos e imunológicos (Ponce *et al.*, 1986; Philbey & Morton, 2001).

As amostras biológicas utilizadas são as mais diversas, incluindo sangue total, soro, plasma heparinizado e urina. Na maioria dos casos, é necessário um tratamento prévio da amostra para remover os interferentes (Wu & Tsai, 1998; Fuke *et al.*, 2002; Ito *et al.*, 2005).

Os métodos de triagem, como a cromatografia em camada fina (CCF) e as reacções de caracterização, são rápidos, de baixo custo e qualitativos, permitindo identificar facilmente o paraquat em material biológico. Desta forma, são muito utilizados na rotina clínica para diagnóstico toxicológico. A CCF pode ser empregue em diversos materiais biológicos, utilizando diferentes fases móveis (Tsunenari, 1975). Os métodos colorimétricos, como as reacções de caracterização, são rápidos e fáceis (Caldas, 2000).

O paraquat pode ser identificado na urina através do teste utilizando ditionito de sódio 1% em meio alcalino. A mudança de coloração da amostra para azul significa presença de paraquat em concentrações superiores a 0,5mg/l na urina. A intensidade do azul varia de acordo com o grau de intoxicação e, portanto, com a gravidade do caso. Controles positivo e negativo devem ser empregues paralelamente ao teste. Este deve ser realizado nas primeiras 24 horas da intoxicação (Caldas, 2000).

A realização de uma triagem rápida para identificação do paraquat é importante para adequar as medidas clínicas dos primeiros socorros ao intoxicado. Porém, a sua quantificação constitui um procedimento fundamental durante o período de tratamento e recuperação, pois o herbicida não sofre biotransformações significativas no organismo. Os valores fornecidos, relacionados ao tempo pós-intoxicação, permitem um prognóstico adequado do paciente, além de auxiliar a correta conduta terapêutica. Entre os métodos que possibilitam a quantificação do herbicida encontram-se: cromatografia gasosa (CG), cromatografia gás-líquido (CGL), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), eletroforese capilar (EC) e métodos imunológicos (Brunetto *et al.*, 2003).

A sobrevivência do intoxicado depende da concentração da substância no organismo e do tempo após a ingestão. O ideal é que essa relação seja exponencialmente menor a partir das primeiras quatro horas após a exposição ao agente. Portanto, a quantificação plasmática do paraquat relacionada ao tempo após ingestão pode determinar o prognóstico do intoxicado (Proudfoot *et al.*, 1979).

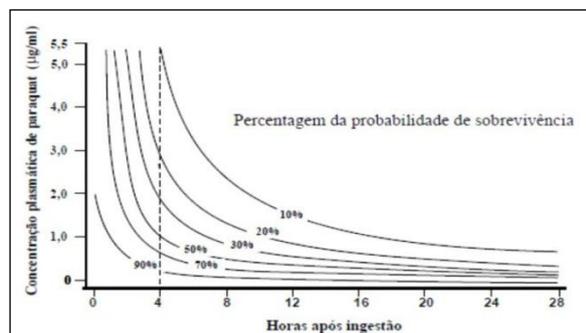


Figura 2 - Percentagem da probabilidade de sobrevivência do indivíduo após a ingestão do paraquat através da correlação da concentração plasmática em $\mu\text{g/l}$ e o tempo em horas após a ingestão (Hart *et al.*, 1984).

A Figura 2 mostra a relação entre os níveis plasmáticos do paraquat e o tempo após a sua ingestão, correlacionando a probabilidade percentual de recuperação do

paciente (Hart *et al.*, 1984). Pode-se observar que uma concentração plasmática de $1\mu\text{g/l}$ após quatro horas de ingestão representará 50% de hipótese de sobrevivência; se for menor que $0,5\mu\text{g/l}$ poderá passar para 90%. Assim, a determinação da concentração plasmática do herbicida pode ser determinante para o prognóstico de sobrevivência do indivíduo após intoxicação aguda por paraquat. Apesar de ser muito importante quantificar o paraquat em materiais biológicos, nem sempre a aplicação dos métodos é possível, representando prejuízo terapêutico, pois aliada à dificuldade operacional imposta por algumas metodologias que exigem aparelhos e reagentes de alto custo, há necessidade de pessoal técnico habilitado e rapidez no procedimento. Logo, as técnicas qualitativas, sobretudo o teste com ditonito de sódio 1% na urina para identificação do paraquat, ainda são as mais utilizadas na rotina clínica de urgência toxicológica (Proudfoot *et al.*, 1979; Suzuki *et al.*, 1989). A gasimetria arterial seriada possui bom valor preditivo na evolução e no prognóstico do quadro. Recentemente tem-se sugerido o uso do índice respiratório (IR) como método simples para prever a probabilidade de sobrevivência do paciente intoxicado. Valores de IR iguais ou maiores que 1,5 têm demonstrado possibilidade de sobrevivência reduzida (Proudfoot *et al.*, 1979; Suzuki *et al.*, 1989).

Recolha de amostras para o laboratório

As amostras a enviar devem ser escolhidas consoante o tóxico em causa, por isso é importante ter em conta o seu comportamento toxicocinético. As amostras podem ser recolhidas no animal vivo ou morto, ou então no seu habitat (Oliveira *et al.*, 2002).

As amostras recolhidas in vivo nos casos de suspeita de envenenamento por paraquat, mais importantes são: conteúdo gástrico: é a amostra principal, pois a maioria das exposições a paraquat nos animais são por

via oral. Assim, este é o compartimento onde se encontra a maior concentração do tóxico ingerido, pois a maior parte não é absorvido. Pode ser recolhido em casa pelo dono, se o animal vomitar ou já no veterinário aquando da lavagem gástrica ou indução do vômito. Deve ser analisado macroscopicamente à procura de plantas, iscos, materiais estranhos, etc. (Oliveira *et al.*, 2002); urina: não é necessário adicionar nada à urina para conservá-la. O paraquat, quando armazenado em amostras de urina ácida, é estável por três meses, não sofrendo qualquer alteração tanto à temperatura ambiente, como à de 4°C e de -20°C (Koivunen *et al.*, 2005). Ao ser eliminado pelo rim, torna a urina uma das amostras de eleição; sangue: pode-se enviar para análise sangue total, plasma heparinizado ou soro. É preferível usar plasma do que soro, pois na mesma amostra sanguínea o paraquat, no plasma encontra-se cerca de três vezes mais concentrado que no soro (Syngenta, 2009). As amostras recolhidas em animais mortos na necrópsia e a conseqüente recolha de amostras, deve ser feita o mais rapidamente possível. Devem ser recolhidos dois tipos de amostras: umas para análise histopatológica e outras para análise toxicológica: conteúdo gástrico e intestinal: deve-se enviar para análise a totalidade do conteúdo gástrico e do conteúdo intestinal. Estas duas amostras são importantes visto o tempo de eliminação fecal ser demorado; fígado: não é o órgão alvo, como tal, as concentrações deste tóxico detetadas analiticamente vão ser baixas. Mesmo assim, uma amostra de fígado deve ser sempre enviada; rim: é igualmente um órgão importante por excretar o paraquat, pelo que deve colher-se amostras para deteção do mesmo; urina; sangue: deve ser recolhido logo após a morte; encéfalo: pode-se tentar observar lesões histopatológicas nos neurónios dopaminérgicos da substância negra do mesencéfalo. No entanto, a pesquisa da presença de paraquat no cérebro é difícil, pois este encontra-se em baixas concentrações, conseqüência de não ser lipossolúvel e atravessar em pouca quantidade a barreira hematoencefálica. A

utilização do encéfalo é pouco frequente, pois envolve serrar o crânio e exige técnicas laboratoriais muito apuradas de purificação. Nestas amostras é difícil obter extratos totalmente purificados (Oliveira *et al.*, 2002); pulmão: é o órgão alvo do paraquat e, como tal, deve ser enviado para análise toxicológica.

As amostras recolhidas do habitat do animal podem ser: água: cerca de 1L; plantas: enviar a planta inteira, congelada, fresca ou seca e alimento: seco (1kg) como granulado e farinado, alimento fresco (2kg) como erva, feno e silagem e palha 500g (Naito & Yamashita, 1987).

Teste rápido para a detecção qualitativa de Paraquat

Este teste consiste em alcalinizar a urina a um pH superior a 9. Para tal, junta-se 1mL de urina com 1mL de ditionito de sódio a 1% em solução de hidróxido de sódio, que é um meio alcalino (100mg de ditionato de sódio + 10mL de Hidróxido de sódio). O paraquat é reduzido a um radical de cor azul na presença de um meio básico. Assim, se a solução mudar para azul temos um teste positivo, indicando que o paraquat existe a uma concentração superior a 0,5mg/L de urina, como já foi referido anteriormente. A intensidade do azul reflete a quantidade de paraquat existente e conseqüentemente a gravidade da situação, podendo assim ser considerada uma análise semi-quantitativa (Caldas, 2000; International Programme on Chemical Safety [IPCS] – INCHEM, 2000; Shuler *et al.*, 2004; Almeida *et al.*, 2007). Deve ser feito um controlo negativo e outro positivo para avaliar a eficácia dos reagentes. O paraquat só é detetado na urina por esta técnica no prazo máximo de dois dias após a ingestão do tóxico, tendo em conta o seu curto espaço de tempo no qual o tóxico é eliminado. No entanto, estão descritos casos onde o paraquat foi detetado 7 dias após a ingestão. Um resultado negativo não descarta a possibilidade de uma intoxicação por paraquat (Bates, 2000).

Por outro lado, quando o teste é realizado imediatamente após a ingestão e o resultado for negativo, o mesmo deve ser repetido 6 horas depois. No caso de após 24 horas o resultado se mantiver negativo, o paciente, caso tenha sido intoxicado, tem boas hipóteses de sobreviver. Se o tóxico não for identificado, o diagnóstico etiológico de paraquat deve ser posto em causa (Syngenta, 2009).

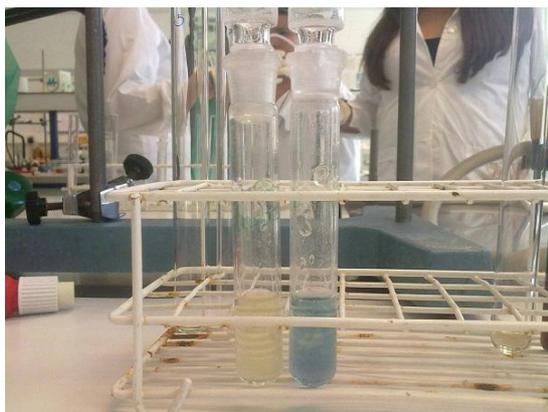


Figura 3 - Resultados: Direita - controlo negativo e Esquerda - controlo positivo a paraquat.

TRATAMENTO

Ainda não existe antídoto ou tratamento efetivo para amenizar os efeitos tóxicos do herbicida (Suntres, 2002). Mesmo assim, o tratamento baseia-se essencialmente em três pontos: prevenção da absorção, rápida excreção do paraquat absorvido e modificação dos efeitos teciduais do paraquat absorvido e não excretado (Serra *et al.*, 2003).

Prevenção da absorção

Esta fase do tratamento é a mais importante. Geralmente, as seguintes medidas são indicadas: induzir vômito utilizando substâncias eméticas como xarope de ipeca ou por estimulação mecânica; realizar lavagem gástrica; e administrar substâncias adsorventes, como carvão ativado e terras argilosas (terra de Füller e bentonite), além

de laxantes como o sulfato de magnésio e citrato de magnésio (Serra *et al.*, 2003).

Excreção do paraquat absorvido

Para aumentar a eliminação do herbicida, medidas como a diurese forçada, hemodiálise, hemoperfusão, plasmaférese (Lheureux *et al.*, 1995; Serra *et al.*, 2003) e diálise peritoneal (Beasley, 1999).

A diurese forçada é uma medida simples que pode ser instituída de forma rápida. É realizada com a utilização de substâncias como furosemida, manitol e suplementação de potássio (Bajo *et al.*, 1996).

A hemodiálise deve ser reservada a pacientes com insuficiência renal aguda. Apesar de o paraquat não preencher os requisitos de um tóxico adequadamente dialisável por ter elevado volume de distribuição, elevado peso molecular e não se encontrar ligado às proteínas, a hemodiálise é um método útil quando as concentrações séricas de paraquat são elevadas e se for realizada nas primeiras 24 horas após a ingestão (Autor, 1974; Lheureux *et al.*, 1995; Serra *et al.*, 2003).

A hemoperfusão é uma técnica que utiliza filtro de carbono ou poliestireno (resina), substitui o habitual filtro da hemodiálise e vai adsorver o tóxico. Sua realização constante e prolongada parece reduzir as reservas teciduais de paraquat, mostrando-se eficiente em alguns casos, embora sua utilização ainda apresente muitas controvérsias. Está indicada apenas quando há insuficiência renal (Autor, 1974; Honoré *et al.*, 1994; Riegel, 1996)

A plasmaférese é utilizada esporadicamente, possuindo capacidade depurativa semelhante à da hemoperfusão, mas sem alguns inconvenientes, como perda de células sanguíneas, necessidade de anticoagulação e inutilização do filtro adsorvente pela formação de trombos. Poderá apresentar como vantagens, esporadicamente, o fato de fornecer antioxidante renovado no plasma fresco infundido na substituição (Autor, 1974; Ponce *et al.*, 1986).

Modificação dos efeitos teciduais do paraquat

Sem dúvida, o maior interesse no tratamento das intoxicações por paraquat tem-se concentrado em medidas que impeçam ou minimizem as lesões celulares provocadas, principalmente a nível pulmonar. Nesse sentido, tem-se enfatizado a utilização de várias substâncias, entre elas as com ação antioxidante, como N-acetilcisteína, vitamina C, vitamina E, SOD veiculada em lipossomas, melatonina, metalotioneína e quelantes do ferro, como adesferroxamina e a hidroxipiridina-4-ona (Autor, 1974; Suntres, 2002).

Além das substâncias com ação antioxidante, outras têm sido estudadas nos casos de intoxicação: betabloqueadores, por sua suposta capacidade de competir com os recetores pulmonares do paraquat (Autor, 1974; Serra *et al.*, 2003); ácidos gordos monoinsaturados (ácido oleico), pois o aumento destes nas membranas diminui a sua suscetibilidade aos ataques oxidativos (Autor, 1974; Fritz *et al.*, 1994; Sugihara *et al.*, 1995); anticorpos antiparaquat (Autor, 1974; Chen *et al.*, 1994), entre outros.

Outras medidas gerais de suporte incluem a administração de fluidos e eletrólitos e o controle da dor. A suplementação de oxigénio deve ser evitada mesmo em casos de insuficiência respiratória, pois pode potencializar a lesão pulmonar provocada pelo stress oxidativo (Autor, 1974; Sittipunt, 2005).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Vários países baniram ou restringiram severamente o paraquat (Tsunenari, 1975). Além disso, medidas como diminuir a concentração de paraquat e acrescentar substâncias odoríferas, corantes e eméticas nas preparações comerciais foram adotadas (Chan *et al.*, 1998). Nos EUA, por exemplo, a sua utilização foi restrita somente ao

pessoal treinado. Em muitos países, ainda se pratica o uso indiscriminado, permitindo que pessoas não treinadas manuseiem facilmente o paraquat na sua forma concentrada. Além disso, o facto de este, frequentemente não ser armazenado no seu recipiente original contribui para intoxicações acidentais (Wu & Tsai, 1998). Para aves, o selénio nas dietas funciona como um protetor contra a intoxicação aguda por paraquat (Xarau & Laita, 2000).

CONCLUSÃO

Embora o paraquat seja ambientalmente correto, a sua toxicidade coloca o seu uso em questão. Geralmente as intoxicações agudas são fatais. Os sinais clínicos variam entre os animais, aparecendo desde horas até 3 dias após a exposição. Para o diagnóstico laboratorial, a reação utilizando a solução alcalina de ditonito de sódio a 1% na urina do animal suspeito de intoxicação, apesar de simples e rápida, é ainda um teste bastante importante.

Conhecer totalmente os mecanismos de toxicidade institui novas e eficazes formas de tratamento para os animais intoxicados, de forma acidental ou intencional, é ainda um desafio. Um caminho promissor parece ser a adoção de antioxidantes para evitar a principal causa de morte, a fibrose pulmonar.

O manejo e a utilização deste herbicida devem ser reavaliados, procurando-se novas alternativas de uso cauteloso, responsável e profissional, evitando assim, o que ainda não tem solução.

REFERÊNCIAS

Almeida, A., Schmitt, S., Bairros, B., Emanuelli, E. & Garcia, G. (2007). Os riscos e danos nas intoxicações por paraquat em animais domésticos. *Ciência Rural*, 37(5), 1506-1512.

- Autor, A. P. (1974). Reduction of paraquat toxicity by superoxide dismutase. *Life Sci*, 14(7), 1309-1319.
- Bajo, A.B., Ortega, F.S., Perez, M.E.S., Okatsu, K.T., Alvarez, N.Z. & Perez, A.G. (1996). Fatal paraquat poisoning. *An Med Interna*, 13(2), 79-80.
- Bates, N. (2000). Paraquat. In: *Handbook of poisoning in Dogs and Cats* (1^a ed., pp. 213-217). London: Blackwell Science.
- Beasley, V. (1999). Chapter 47: Organic Compounds that Affect the Lungs. In: *Veterinary Toxicology*. Ithaca: International Veterinary Information Services.
- Bischoff, K., Brizzee-Buxton, B., Gatto, N., Edwards, W.C., Stair, E.L. & Logan, C. (1998). Malicious Paraquat Poisoning in Oklahoma Dogs. *Veterinary and Human Toxicology*, 40(3), 151-153.
- Brunetto, M.R., Morales, A.R., Gallignani, M., Burguera, J.L. & Burguera, M. (2003). Determination of paraquat in human blood plasma using reversed-phase ion-pair highperformance liquid chromatography with direct sample injection. *Talanta*, 59(5), 913-921.
- Bus, J.S., Aust, S.D. & Gibson, J.E. (1975). Lipid peroxidation: a possible mechanism for paraquat toxicity. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 11(1), 31-38.
- Caldas, L. (2000). Intoxicações exógenas agudas por carbamatos, organofosforados, compostos biperidílicos e piretroides. (pp. 27-34). Niterói: Centro de Controle de intoxicações de Niterói.
- Calderbank, A., McKenna, R.H., Stevens, M.A. & Walley, J.K. (1968). Grazing trials on paraquat-treated pasture. *Journal of Tropical Agriculture and Food Science*, 19(5), 246-250.
- Chan, B.S.H., Lazzaro, V.A., Seale, J.P. & Duggin, G.G. (1998). The renal excretory mechanisms and the role of organic cations in modulating the renal handling of paraquat. *Pharmacol Therap*, 79(3), 193-203.
- Chen, N., Bowles, M.R. & Pond, S.M. (1994). Prevention of paraquat toxicity in suspensions of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies. *Hum Exp Toxicol*, 13(8), 551-557.
- Ecobichon, D.J. (1991). Toxic effects of pesticides. In: Andur, M.O., Doull, J. & Klaase, C.D. (Ed.), *Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons* (4^a ed., pp. 763-810). New York: Mc Graw Hill.
- Erickson, T., Brown, K.M., Wigder, H. & Gillespie, M. (1997). A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. *J Emerg Med*, 15(5), 649-652.
- Farrington, J.A., Ebert, M., Land, E.J. & Fletcher, K. (1973). Bipyridylum quaternary salts and related compounds. V. Pulse radiolysis studies of the reaction of paraquat radical with oxygen. Implications for the mode of action of bipyridyl herbicides. *Biochim Biophys Acta*, 314(3), 372-381.
- Food and Agriculture Organization (FAO) & World Health Organization (WHO) (1978). Data sheets on pesticides. No. 1, Rev. 1. Acedido em 13 Fevereiro 2000 em http://www.inchem.org/documents/pds/pest4_e.htm.
- Fritz, K.L., Nelson, T.L., Ruiz-Velasco, V. & Mercurio, S.D. (1994). Acute intramuscular injection of oils or the oleic acid component protects mice against paraquat lethality. *J Nutr*, 124(3), 425-429.
- Fuke, C., Arao, T., Morinaga, Y., Takaesu, H., Ameno, K. & Miyazaki, T. (2002). Analysis of paraquat, diquat and two diquat

- metabolites in biological materials by high-performance liquid chromatography. *Leg Med*, 4(3), 156-163.
- Giri, S.N., Curry, D.L., Hollinger, M.A. & Freywald, M. (1979). Effect of paraquat on plasma enzymes, insulin, glucose, and liver glycogen in the rat. *Environ Res*, 20(2), 300-308.
- González, A.R., González, J.F.N., Heras, M.L.M., Fernández, C.M., Serrano, M.L.R. & Pérez, J.G. (2001). Intoxicación por paraquat: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *An Med Interna (Madrid)*, 18(4), 208-210.
- Hamadi, N.K., Swaminathan, S. & Chen, X.D. (2004). Adsorption of paraquat dichloride from aqueous solution by activated carbon derived from used tires. *Journal of Hazardous Materials*, 112(1-2), 133-141.
- Hart, T.B., Nevitt, A. & Whitehead, A. (1984). A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet*, 24(2), 1222-1223.
- Honoré, P., Hantson, P., Fauville, J.P., Peeters, A. & Manieu, P. (1994). Paraquat poisoning. "State of the art". *Acta Clin Belg*, 49(5), 220-228.
- Houzé, P., Baud, F.J., Mouy, R., Bismuth, C., Bourdon, R. & Scherrmann, J.M. (1990). Toxicokinetics of paraquat in humans. *Hum Exp Toxicol*, 9(1), 5-12.
- International Programme on Chemical Safety (IPCS) – INCHEM (2000). Paraquat. Acedido em 22 Fevereiro 2009 em <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm>.
- Ito, M., Hori, Y., Fujisawa, M., Oda, A., Katsuyama, S., Hirose, Y. & Yoshioka, T. (2005). Rapid analysis method for paraquat and diquat in the serum using ion-pair high-performance liquid chromatography. *Biol Pharm Bull*, 28(4), 725-728.
- Johnson, R.P. & Huxtable, C.R. (1976). Paraquat poisoning in a dog and cat. *The Veterinary Record*, 98, 189-191.
- Kelly, D.F., Morgan, D.G., Darke, P.G.G., Gibbs, C., Pearson, H. & Weaver, B.M.Q. (1978). Pathology of acute respiratory distress in the dog associated with paraquat poisoning. *Journal of Comparative Pathology*, 88(2), 275-294.
- Klaassen, C.D., Amdur, M.O. & Doull, J. (2001). *The Basic Science of Poisons* (6^a ed., pp. 518-532). New York: Macmillan Publishing Company
- Koivunen, M., Gee, S., Park, E., Lee, K., Schenker, M. & Hammock, B. (2005). Application of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Analysis of Paraquat in Human - Exposure Samples. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 48(2), 184-190.
- Lheureux, D.P., Leduc, R.V. & Askenasi, R. (1995). Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest*, 107(1), 285-289.
- Naito, H. & Yamashita, M. (1987). Epidemiology of paraquat in Japan and a new safe formulation of paraquat. *Hum Toxicol*, 6(1), 87-88.
- Oga, S. (2003). Praguicidas. In: *Fundamentos de toxicologia* (2^a ed., pp. 437-458). São Paulo: Atheneu Editora.
- Oliveira, P., Oliveira, J. & Colaço, A. (2002). Recolha e envio de amostras biológicas para o diagnóstico de intoxicações em carnívoros domésticos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, 97(544), 161-119.
- Peter, B., Wartena, M., Kampinga, H.H. & Konings, A.W.T. (1992). Role of lipid peroxidation and DNA damage in paraquat

toxicity and the interaction of paraquat with ionizing radiation. *Biochem Pharmacol*, 43(4), 705-715.

Peterson, M. & Talcott, P. (2006). Small Animal Toxicology (2^a ed., pp. 964-977). St. Louis: Elsevier.

Philbey, A.W. & Morton, A.G. (2001) Paraquat poisoning in sheep from contaminated water. *Australian Veterinary Journal*, 79(12), 842-843.

Ponce, P., Lobos, A.V., Bordalo, J. & Moreira, J. (1986). Tratamento da intoxicação por paraquat: plasmaferese vs hemodiálise. *Acta Med Port*, 7(5-6), 193-196.

Proudfoot, A.T., Stewart, M.S., Levitt, T. & Widdop, B. (1979). Paraquat poisoning: significance of plasma-paraquat concentrations. *Lancet*, 314(8138), 330-332.

Ranjbar, A., Pasalar, P., Sedighi, A. & Abdollahi, M. (2002). Induction of oxidative stress in paraquat formulating workers. *Toxicology Letters*, 131(3), 191-194.

Riegel, W. (1996). Use of continuous renal replacement therapy for detoxification? *Int J Artif Organs*, 19(2), 111-112.

Serra, A., Domingos, F. & Prata, M.M. (2003). Intoxicação por Paraquat. *Acta Med Port*, 16(1), 25-32.

Shuler, C.M., DeBess, D.E., Scott, M. & Stone, D. (2004). Retrospective case series of suspected intentional paraquat poisonings: diagnostic findings and risk factors for death. *Veterinary and human toxicology*, 46(6), 313-314.

Sittipunt, C. (2005). Paraquat poisoning. *Respir Care*, 50(3), 383-385.

Sugihara, N., Suetsugo, T. & Furuno, K. (1995). High susceptibility to paraquat-

driven lipid peroxidation of cultured hepatocytes loaded with linolenic acid. *J Pharmacol Exp Ther*, 274(1), 187-193.

Suntres, Z.E. (2002). Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*, 180(1), 65-77.

Suzuki, K., Takasu, N., Arita, S., Maenosono, A., Ishimatsu, S., Nishina, M., Tanaka, S., *et al.* (1989). A new method for predicting the outcome and survival period in paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol*, 8(1), 33-38.

Syngenta (2009). Centro de Informações Sobre Paraquat. Acedido em 22 Fevereiro 2009 em <http://www.paraquat.com/>.

Teare, R.D. (1976). Poisoning by paraquat. *Med Sci Law*, 16(1), 9-12.

Tsunenari, S. (1975). The determination of paraquat using thin-layer chromatography. *Foren Sci*, 5(1), 61-67.

Wu, W.S. & Tsai, J.L. (1998). Simultaneous determination of paraquat and diquat in urine capillary electrophoresis. *Kaohsiung J. Med Sci*, 14(2), 76-80.

Xarau, S.N. & Laita, A.D. (2000). Intoxicación por paraquat: un puzzle al que le faltan piezas. *Med Clin (Barc)*, 115(14), 546-548.