

PARAQUAT E DIQUAT: MECANISMOS DE TOXICIDADE

ÁLVARO T. LOPES E CARLOS MANSO*

Laboratório de Toxicologia da Faculdade de Farmácia e Instituto de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina. Lisboa

RESUMO

Faz-se uma revisão do mecanismo de toxicidade do paraquat e do diquat. Discute-se a geração de múltiplas formas tóxicas de oxigénio. Atribui-se a fixação pulmonar do paraquat à entrada deste deste composto nos pneumocitos por um mecanismo de concentração activa, que, em condições normais, concentra poliaminas. Fazem-se considerações sobre tentativas terapêuticas.

SUMMARY

Paraquat and Diquat: Toxicity Mechanisms.

The authors review the mechanisms of paraquat and diquat toxicity. They discuss the generation of multiple toxic active forms of oxygen. The pulmonary concentration of paraquat seems to be due to a mechanism of active concentration, which seems to be used by polyamines and diamines in normal situations. Considerations on therapeutics attempts are made.

INTRODUÇÃO

Em 1947 pesquisavam-se compostos herbicidas associados a um detergente, o brometo de dodecil-trimetilamónio, um sal de amónio quaternário (Fig. 1).

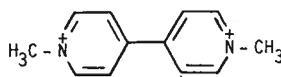
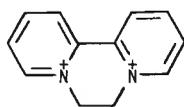
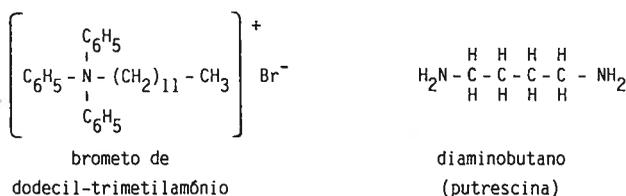


Figura 1 — Compostos quaternários de amónio com propriedades herbicidas. Apresenta-se também a fórmula da putrescina. Esta tem átomos de azoto sensivelmente à mesma distância a que estes estão no paraquat. Ambos são concentrados nos pneumocitos pelo mesmo mecanismo.

Curiosamente verificou-se que este detergente tinha propriedades herbicidas, e daí terem-se pesquisado outros compostos quaternários de amónio com este objectivo. Entre eles o diquat (DQ) revelou-se um herbicida potente. Dado que se tratava de um composto bi-piridil quaternário, nos anos seguintes estudou-se a capacidade herbicida de compostos similares já existentes ou recém-sintetizados. O paraquat (PQ), dimetil-bipiridil, era um composto conhecido desde o século passado, e que tinha sido utilizado como indicador redox (viologénio). Em vários estudos revelou-se um herbicida superior ao DQ¹.

Estes dois compostos são hoje utilizados à escala mundial como herbicidas. A sua aplicação nos campos em condições apropriadas é isenta de riscos. Contudo, tem havido numero-

sos acidentes, quer devidos à falta de cuidado, quer em resultado da sua utilização com fins suicidas. São compostos com toxicidade selectiva, o pulmão para o PQ, o cristalino, no caso do DQ¹.

Estes compostos são susceptíveis de sofrer redução de um electrão, independente do pH. Este electrão não é atraído pelas cargas positivas dos átomos de azoto, mas permanece deslocalizado nas 12 posições nucleares do dicatião bipiridil. As cargas positivas dos azotos são apenas parcialmente neutralizadas, formando uma estrutura de ressonância muito estável. O potencial redox do DQ = -349 mV e do PQ = -446 mV.

Um composto com estas propriedades está em condições ideais para receber continuamente electrões de compostos como o NADPH, principal coenzima reduzido do nosso organismo, e de os fornecer ao oxigénio, elemento que entra preferencialmente em reduções por um único electrão.

As consequências para o organismo são pois em primeiro lugar o esgotamento do potencial redutor do NADPH e em segundo lugar a formação contínua de grandes quantidades de radical superóxido (O₂⁻), tendo como intermediário um ciclo vicioso de oxidação-redução contínua das formas oxidada e reduzida do PQ (Fig. 2).

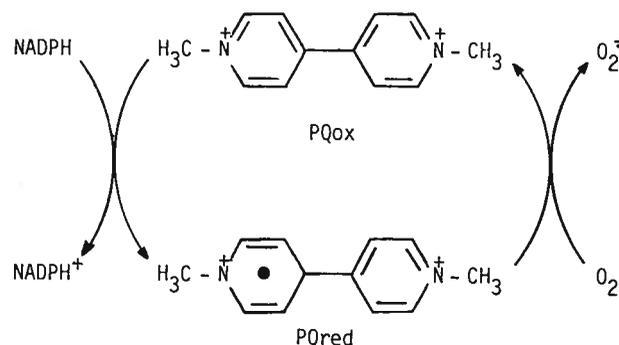


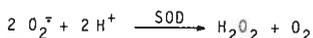
Figura 2 — Esgotamento do potencial redutor do NADPH e geração de quantidades equivalentes de radical superóxido (O₂⁻) através do ciclo redox do PQ.

* Por convite da A.M.P.

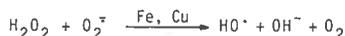
O PQ pode ser tóxico por ingestão, por absorção cutânea², penetrando através de feridas³, ou ainda por inalação⁴.

MECANISMO DE LESÃO

Conforme vimos o PQ forma um ciclo redox, através do qual são transferidos electrões do NADPH para o oxigénio, gerando superóxido. Este é provavelmente o mecanismo fundamental. O superóxido é agora neutralizado pela superóxido dismutase (SOD) com formação de peróxido de hidrogénio:

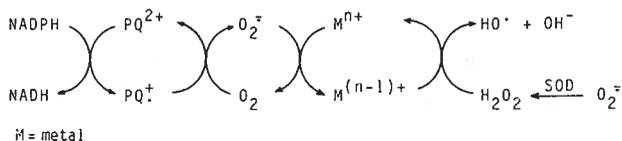


Na presença de metais o O₂^{•-} e o H₂O₂ podem reagir formando radicais hidroxil, muito mais lesivos:

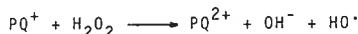


Kohen et al. demonstraram que tanto o ferro como o cobre potenciam a morte de E. coli na presença de PQ. Pelo contrário, a desferrioxamina (quelante do ferro e neutralizadora de radicais) impede esta acção⁵⁻⁷.

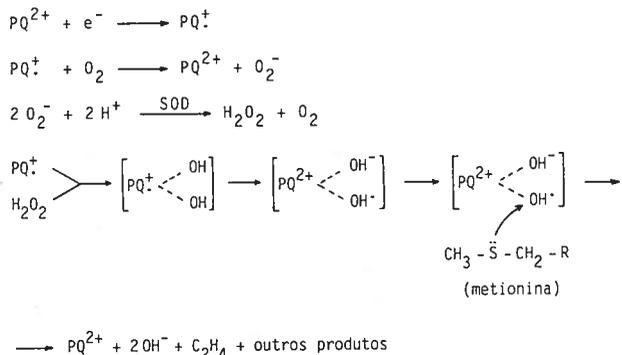
Sugerem o seguinte esquema para interpretar os seus resultados:



Contudo, Winterbourn⁸ admite que o PQ possa reagir directamente com o peróxido de hidrogénio, gerando radicais hidroxil:



Youngman et al.⁹ sugerem a formação de cripto-radicais hidroxil, ligados ao PQ que, reagindo com compostos como a metionina, os destruiriam, gerando etileno:



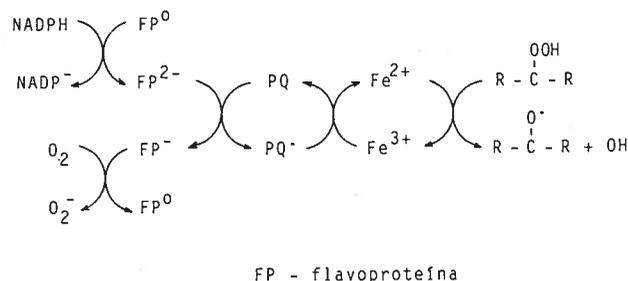
Kobayashi et al.¹⁰ admitem a formação de oxigénio singlete (¹O₂) em eritrocitos incubados com PQ. Com efeito, a histidina, que neutraliza ¹O₂, impede a hemólise.

Em resumo, podemos concluir que todas as formas activas de oxigénio (O₂⁻, ¹O₂, H₂O₂, HO[•]) duma ou doutra forma, acabam por ser produzidas. Todavia, a grande capacidade lesiva do ¹O₂ e do HO[•] devem desempenhar um papel fundamental nos mecanismos de toxicidade.

A geração de O₂⁻ pelo PQ tem como resultado a activação da guanilato ciclase e o aumento da formação de GMP cíclico. Este fenómeno é inibido por SOD, mas não por captadores de outros radicais¹¹.

Em tecido pulmonar demonstrou-se que a acção da histamina e do isoproterenol, aumentando a produção de AMP ou de GMP cíclicos, era inibida por incubação prévia com o PQ, pelo que a produção de segundos mensageiros ficava afectada¹².

Um problema ainda em discussão consiste em saber se existe peroxidação lipídica em consequência da acção do PQ. Talcott et al.¹³, em estudos com microsomas, demonstram a elevação para o dobro da quantidade de lipoperóxidos, que não é evitada pela presença de SOD e de catalase. Isto faz pensar que a lipoperoxidação seja independente da presença de radicais de oxigénio e resulte da acção directa do PQ, mudando o estado redox do ferro:



Porém, esta não é a experiência de outros Autores.

Steffen et al.¹⁴ medem a expiração de etano em ratos que respiram oxigénio puro. Estes ratos são injectado i.p. com 50 mg/kg de PQ. Têm sinais de insuficiência pulmonar às 3 horas e morreram às 24 horas. Contudo a expiração de etano eleva-se minimamente e não permite demonstrar peroxidação lipídica. Também o doseamento de malonil dialdeído e a pesquisa de dienos conjugados é negativa. O etano provém da degradação por lipoperoxidação de ácido linoléico e outros ácidos ω-3 insaturados, ao passo que os ácidos ω-6 insaturados (linoleico, araquidónico) produzem pentano, quando peroxidados.

Também Kobayashi et al.¹⁰ nos seus estudos de hemólise induzida pelo PQ não confirmam a formação de lipoperóxidos. Segundo estes Autores a hemólise é proporcional à concentração de PQ no meio, sendo máxima a concentração = 1,00mM; Eritrocitos com maior actividade de SOD sofrem maior percentagem de hemólise, ao passo que na presença de dietilditiocarbamato (inibidor da SOD) eles se tornam mais resistentes (não há formação de H₂O₂ nem de HO[•]). Na trissomia 21 (SOD aumentada) o grau de hemólise é maior. A adição de SOD ao meio remove O₂⁻ do exterior e inibe a hemólise. Porém, a catalase não tem efeito protector (H₂O₂ não sai do eritrocito, ao passo que o O₂⁻ sai pelo canal aniónico).

Em resultado da depleção de NADPH o glutatião é oxidado (GS-SG) e a sua concentração duplica. No fígado uma grande parte sai do hepatocito e segue para o espaço biliar. Outra parte reage com grupos SH de proteínas, formando bissulfuretos mistos¹⁵:



A baixa de NADPH reflecte-se em todas as células. Também os macrófagos, quando espoliados deste coenzima deixam de produzir superóxido durante a fagocitose, pois a dioxigénio redutase não funciona¹⁶ ($\text{NADPH} + \text{O}_2 \rightarrow \text{NADPH}^+ + \text{O}_2^-$).

Estudos em cultura de pneumocitos tipo II expostos a PQ 0,3 mM na presença de concentrações variáveis de O_2 permitem verificar que em hipóxia o número de células viáveis se mantém, mas diminui em normóxia ou em hiperóxia, mesmo adicionando SOD¹⁷.

Por outro lado, um efeito da geração de O_2^- pelo paraquat no pulmão é o estímulo de formação de colagénio, que é abolido por SOD. A incorporação de prolina aumenta até 35% às 24 horas¹⁸.

Num artigo de revisão recente, Smith¹⁹ afirma que o PQ se acumula nos pneumocitos tipo I e tipo II por um sistema que depende de energia e que também acumula diaminas e poliaminas. Quando o PQ é dado por via oral, a concentração no plasma mantém-se constante até às 30 horas, ao passo que a concentração no pulmão aumenta 6 e 7 vezes durante este período. Também o cérebro acumula PQ, embora em menor grau. O efluxo de PQ do pulmão tem 2 componentes: um rápido, que depende de difusão do PQ do espaço extracelular e um componente lento com a cinética de eliminação de 1.^a ordem e $T_{1/2} = 17$ h. Admitiu-se a hipótese que o processo de acumulação de PQ fosse normalmente utilizado para a acumulação de componentes essenciais ao metabolismo pulmonar. Hoje pensa-se que a diamina putrescina é o composto que, em situação normal, é concentrado nos pneumocitos. Ela tem uma semelhança estrutural com o PQ e bloqueia a acumulação deste herbicida. É, pois, provável que uma infeliz coincidência tenha fornecido ao ser humano um mecanismo para concentração por transporte activo de poliaminas, essenciais para os processos de genética molecular, e que um tóxico seja capaz de usar este mesmo sistema para se concentrar activamente no interior das mesmas células (Fig. 1).

DOSEAMENTO DO PQ NOS TECIDOS E NO PLASMA

Diversos métodos têm sido utilizados para determinação de herbicidas nos tecidos e no plasma¹. Entre eles existe um radioimunoensaio muito específico para o PQ, que permite dar resultados em cerca de meia hora, sendo útil em serviços de urgência. Este assunto foi revisto há pouco tempo entre nós por A.T. Lopes²⁰, que nos seus estudos utilizou a cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Fell et al²¹ referem bons resultados utilizando espectroscopia diferencial. Consideram o método simples e preciso.

Com estes métodos foi possível seguir a evolução da concentração de PQ no plasma e nos tecidos após ingestão ou administração intraperitoneal ou outra.

TOXICIDADE: Devemos, porém, notar que, em trabalhos experimentais realizados em murganhos, se verificou que a toxicidade do PQ variava consoante o solvente empregado era água ou soro fisiológico. No segundo caso a toxicidade é menor. Pensa-se que a absorção de PQ dissolvido em água é mais rápida e dela resultam maiores concentrações, quer no plasma quer nos tecidos, e também uma excreção reduzida²².

Num estudo feito no rato Kurisaki et al²³ estudam a distribuição de PQ e de DQ no fígado, no rim, no pulmão, no cérebro e no coração. A concentração de PQ é máxima às 24 h, ao passo que a de DQ é maior às 2, excepto no rim. O PQ provoca lesão pulmonar grave às 24 horas, ao passo que o DQ pouco afecta o pulmão, mas causa distensão intestinal e diarreia. A LD_{50} é de 15 mg PQ/Kg i.p. e de 231 mg DQ/Kg por via oral.

Após administração de PQ surgem patéquias subpleurais no pulmão às 2 horas, que são mais extensas às 24 horas. A

morte resulta da congestão pulmonar. O fígado está congestionado e o peso do rim aumenta. Outros órgãos não têm grandes anomalias.

Com o DQ, às 2 horas o estômago está distendido e às 24 horas todo o intestino, em especial o cego. O pulmão revela congestão e hemorragias, porém, menos graves que com PQ; também o fígado está menos congestionado.

Em resumo, após administração oral de PQ, às 2 horas a concentração é elevada no rim e no pulmão, e às 24 horas em todos os órgãos, às 48 horas é muito menor. Com o DQ a concentração é máxima às 2 horas e diminui às 24 horas, excepto no rim.

Um estudo realizado no cão com PQ i.v. revela que doses baixas são rapidamente excretadas na urina por secreção activa, inibida competitivamente por N-metilnicotinamida. Doses elevadas causam falência renal. A concentração plasmática revela um declínio triexponencial, que sugere um modelo de 3 compartimentos. O compartimento de captação lenta inclui o pulmão²⁴.

Waddell et al²⁵ utilizam murganhos a que injectam PQ radioactivo e estudam por auto-radiografia a localização. Esta surge na melanina, no pulmão, no plexo coroideu, no músculo e nas vias excretoras (tubo contornado proximal do rim, fígado, vesícula, intestino). No pulmão a radioactividade aumenta em áreas discretas não identificadas. O PQ interfere com a formação de surfactante. Contudo, a administração de colina (também um composto quaternário de amónio) não aumenta a sobrevivência.

No homem a LD_{50} por via oral é calculada entre 33 e 50 mg/kg e a dose uniformemente letal cerca de 183 mg/kg¹.

A ingestão de uma dose tóxica é acompanhada por graves alterações digestivas, devidas a irritação local. Segue-se uma segunda fase hepato-renal e por fim as alterações pulmonares, que são em regra a causa de morte²⁶.

Casos de pseudo-difteria foram descritos, que podem levar a um sério atraso no diagnóstico e na terapêutica²⁷.

A intoxicação pelo DQ, embora menos tóxico, também é grave, podendo causar a morte devido a alterações do tubo digestivo, do sistema nervoso ou renais, mas não pulmonares²⁸.

TOXICIDADE HEPÁTICA: Matsumori et al.²⁹ administraram PQ a ratos por via oral, seguindo-se um estudo por microscopia electrónica.

Verificou-se a existência de congestão e de lesão hepatocelular com infiltração gorda, desgranulação do retículo endoplasmático rugoso e proliferação do retículo endoplasmático liso.

Diminui o número de grânulos de glicogénio e há inchaço mitocondrial à volta das veias centrolobulares às 6 horas. Às 12 horas a lesão centrolobular aumenta. Segundo os Autores, a destoxificação e a biotransformação do PQ nos hepatócitos dá-se nas 2 camadas que circundam a veia centrolobular, num estadio precoce. Só depois se estende aos restantes hepatócitos.

TOXICIDADE RENAL: Tanto o PQ como o DQ são filtrados, havendo um pequeno componente secretado activamente³⁰.

Passadas 24 horas após a administração de LD_{50} , diminui a filtração glomerular (inulina) e a acumulação de N-metilnicotinamida, mas não de para-aminohipurato, o que sugere a competição dos herbicidas com o sistema de transporte de bases. A hemoconcentração resulta da redistribuição de líquidos no lume do tubo digestivo e do aumento da diurese. Os herbicidas não são metabolizados no organismo. O PQ é excretado na urina de 24 horas na concentração de 10%, se ingerido por via oral e de 95% se injectado por via subcutânea. Surge um grau moderado de lesão do tubo contornado proximal³¹.

Um estudo da acção PQ injectada por via i.v. no carneiro³² revela que há uma redução dose-dependente das fun-

ções glomerular e tubular. Todavia, a filtração glomerular aumenta com doses pequenas.

A primeira redução de função reside nos processos mais dependentes de energia: é inibida a reabsorção de sódio. A nefrototoxicidade progride com elevação da urémia, proteinúria e hiperglicémia.

TOXICIDADE PULMONAR: O PQ é acumulado no pulmão (10 vezes) e no cérebro (até 2 vezes) por um processo dependente de energia, e que é bloqueado por inibidores da fosforilação oxidativa^{33,34}. A sua toxicidade é potenciada por lipopolissacáridos bacterianos³⁵.

A lesão dos endotélios é acompanhada de uma diminuição da actividade do enzima conversor da angiotensina³⁶. A fibrose pulmonar, resultante da produção aumentada de colagénio, é causadora de insuficiência respiratória progressiva, que é a mais frequente causa de morte.

ASPECTOS TERAPÊUTICOS: De entre os numerosos estudos experimentais realizados¹, mencionaremos alguns que nos parecem relevantes. Lock et al.³⁷ demonstram que a acumulação de PQ no pulmão de rato é inibida por um composto de pequena molécula existente no plasma. Diversas aminas (noradrenalina, serotonina, histamina) reduzem a concentração de PQ em fatias de pulmão, assim como algumas drogas (imipramina, propranolol, butiramina, betazol). Estes factos são relevantes na medida em que um dia poderá haver um medicamento susceptível de competir favoravelmente com o PQ e impedir a sua acumulação pulmonar.

O selénio parece ter um efeito protector mas não a vitamina E³⁸. Também a niacina atrasa o aparecimento de dispneia em ratos e reduz a mortalidade³⁹. Em plantas demonstrou-se o efeito inibidor de quelatos de cobre sobre a fitotoxicidade⁴⁰. Pelo contrário o dietilditiocarbamato, um inibidor da SOD, potencia os efeitos letais do PQ⁴¹. Contudo, a administração de SOD não parece ter efeitos benéficos⁴².

É de notar que existem estudos em células neoplásicas, que demonstram que o PQ aumenta a SOD com manganésio em células normais, mas não em células malignas. Quando células tumorais são postas em contacto com PQ, 0,01% são resistentes. Estas têm elevada actividade de SOD, o que demonstra a sobrevivência de células com genes amplificados para a Mn-SOD⁴³.

Addo et al.⁴⁴ referem bons resultados no tratamento da intoxicação humana por PQ, usando dexametasona e ciclofosfamida, com o intuito de suprimirem a activação leucocitária. Porém, estas conclusões são postas em dúvida, pois, admite-se que se tratava de intoxicações ligeiras⁴⁵.

De momento, as medidas visando diminuir a absorção de PQ pelo tubo digestivo parecem as mais eficazes, pelo menos por enquanto⁴⁶.

DISCUSSÃO

A demonstração fortuita de que o viologénio, um corante utilizado há longo anos como indicador redox, era um potente herbicida, hoje conhecido sob o nome de paraquat, teve como consequência o seu emprego nos campos para matar ervas daninhas. Embora não traga perigos especiais, quando utilizado com obediência às regras de precaução aconselhadas, ele é fatal se ingerido acidentalmente ou em tentativas de suicídio, não havendo no presente métodos terapêuticos eficazes. Este facto justifica a análise do seu mecanismo de acção. Verificou-se que se tratava de um potente gerador de numerosas formas activas de oxigénio, fortemente lesivas.

As tentativas terapêuticas actuais são ineficazes na medida em que a excreção de PQ, embora rápida, não é total, pois a quantidade que permanece nos alvéolos pulmonares é suficiente para induzir uma fibrose pulmonar irreversível, que traz como consequência uma falência pulmonar progressiva.

Pensamos que no futuro a terapêutica deverá ter como objectivo procurar compostos que possam competir com o PQ para a sua concentração nos alvéolos pulmonares, evitando desta forma que ele se concentre neste órgão, até ser eliminado. Todas as restantes medidas são paliativas e, até agora, desprovidas de sucesso.

BIBLIOGRAFIA

1. PASI A. — The toxicology of paraquat, diquat and morfamquat. Hans Huber Publ. Bern Stuttgart, Viena 1978, pg. 9.
2. WEATHER R. — JAMA 1979; 242: 472, (Short Comm.).
3. WRIGHT, J. — Fatal percutaneous paraquat poisoning. JAMA 1979; 242: 472.
4. POPENOE D. — Effects of paraquat aerosol on mouse lung. Arch Pathol Lab Med 1979; 103: 331.
5. COHEN R., CHEVION M. — Paraquat toxicity is enhanced by iron and reduced by desferrioxamine in laboratory mice. Biochem Pharmacol 1985; 34: 1843.
6. COHEN R., CHEVION M. — Transition metals potentiate paraquat toxicity. Free Rad Res Comm 1985; 1: 79.
7. COHEN R., KORBASHI P., CHEVION M. — Paraquat toxicity is mediated by iron or copper: the target organelle in *E. coli* is the cytoplasmic membrane. In Superoxide Dismutase in Chemistry, Biology and Medicine. Ed. E. Rotilio, Elsevier, 1986, pg. 349.
8. WINTERBOURN C. — Production of hydroxyl radicals from paraquat radicals and H₂O₂. FEBS Letters 1981; 128: 339.
9. YOUNGMAN R., ELSTNER E. — Oxygen species in paraquat toxicity: the crypto-OH radical. FEBS Letters 1981 129: 265.
10. KOBAYASHI Y., OKAHATA S., USUI T. — Hemolysis of human erythrocytes by paraquat in relation to superoxide dismutase activity. Biochem Biophys Res Comm 1979 91: 1288.
11. VESELY D., WATSON B., LEVEY G. — Activation of liver guanilate cyclase by paraquat: possible role of superoxide ion. J Pharmacol Exp Ther 1979 209: 162.
12. GIRI S., HOLLINGER M. — The inhibitory effect of paraquat on histamine and isoproterenol induced changes of cyclic nucleotides in rat lung slices. Experientia 1979; 35: 1219.
13. TALCOTT R., SHU H., WEI E. — Dissociation of microsomal oxygen reduction and lipid peroxidation with the electron acceptors paraquat and manadione. Biochem Pharmacol 1979; 28: 665.
14. STEFFEN C., MULIAWAW H., KAPPUS H. — Lack of in vivo peroxidation in experimental paraquat poisoning. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol 1980; 310: 241.
15. BRIGELIUS R., LENZEN R., SIES H. — Increase in hepatic mixed disulphide and glutathione disulphide levels elicited by paraquat. Biochem Pharmacol 1982; 31: 1637.
16. FORMANT H., NELSON J., FISHER A. — Rat alveolar macrophages require NADPH for superoxide production in the respiratory burst. J Biol Chem 1980; 255: 9879.
17. RAFFIN T., SIMON L., DOUGLAS W., THEODORE J., ROBIN E. — The effects of variable O₂ tension and of exogenous superoxide dismutase on type II pneumocytes exposed to paraquat. Lab Invest 1980; 42: 205.
18. HUSSAIN M., BHATNAGAR R. — Involvement of superoxide in the paraquat induced enhancement of lung collagen synthesis in organ culture. Biochem Biophys Res Comm 1979; 89: 71.
19. SMITH L. — Paraquat toxicity. Philos Trans R Soc London 1985; 311: 647.
20. LOPES A.T. — Paraquat — Determinação analítica. Arq Port Ciências Biol 1987; 21: 39.
21. FELL A., JARVIE D., STEWART M. — Analysis for paraquat by second and fourth derivative spectroscopy. Clin Chem 1981; 27: 286.
22. DREW R., GRAM T. — Vehicle alteration of paraquat lethality in mice. Toxicol App Pharmacol 1979; 48: 479.
23. KURISAKI E., SATO H. — Tissue distribution of paraquat and diquat after oral administration in rats. Forensic Sc Int 1979; 14: 165.
24. HAWKSWORTH G., BENNETT P., DAVIES D. — Kinetics of paraquat elimination in the dog. Toxicol App Pharmacol 1981; 57: 139.
25. WADDELL W., MARLOWE C. — Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. Toxicol App Pharmacol 1980; 56: 127.

26. FAIRSHTER R., WILSON A. — Paraquat poisoning. *Am J Med* 1975; 59: 751.
27. STEPHENS D., WALKER D., SCHAFFNER W., KAPLOWITZ L., BRASHEAR R., ROBERTS R., SPICKARD W. — Pseudodiphtheria: prominent pharyngeal membrane associated with fatal paraquat ingestion. *Ann Int Med* 1981; 94: 202.
28. VANHOLDER R., COLARDYN F., REUCH J., PRAET M., LAMEIRE R., RINGOIR S. — Diquat intoxication. *Am J Med* 1981; 70: 1267.
29. MATSUMORI H., MATSUMOTO T., ISHIKAWA H. — Acute toxic effects of paraquat on ultrastructure of rat liver. *Acta Pathol Japan* 1984; 34: 507.
30. LOCK E. — The effect of paraquat and diquat on renal function in the rat. *Toxicol App Pharmacol* 1979; 48: 327.
31. LOCK E. — The acute toxic effects of paraquat and diquat on the rat kidney. *Toxicol App Pharmacol* 1979; 50: 67.
32. WEBB S. — The pathophysiology of paraquat nephrotoxicity in the sheep. *J Toxicol* 1982; 19: 911.
33. ROSE M., LOCK E., SMITH L., WYATT I. — Paraquat accumulation: tissue and species specificity. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 419.
34. SMITH L., WYATT I. — The accumulation of diamines and polyamines into rat lung slices. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3029.
35. HOLLINGER M. — Potentiation of paraquat lethality in mice by bacterial lipopolysaccharide pretreatment. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 292.
36. ROTH R., WALLACE K., ALPER R., BAILIE M. — Effect of paraquat treatment of rats on disposition of 5-hydroxytryptamine and angiotensin by perfused lung. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 2349.
37. LOCK E., SMITH L., ROSE M. — Inhibition of paraquat accumulation in rat lung slices by a component of rat plasma and a variety of drugs and endogenous amines. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 1769.
38. COMBS G., PETERSON F. — Protection against acute paraquat toxicity by dietary selenium in the chick. *J Nutr* 1983; 113: 538.
39. BROWN O., HEITKAMP M., SONG C. — Niacin reduces paraquat toxicity in rats. *Science* 1981; 212: 1510.
40. YOUNGMAN R., DODGE A., LENGFELDER E., ELSTNER E. — Inhibition of paraquat phytotoxicity by a novel copper chelate with superoxide dismutating activity. *Experiencia* 1979; 35: 1295.
41. GOLDSTEIN B., ROSEN M., QUINTAVALLA J., AMORUSO M. — Decrease in mouse lung and liver glutathione peroxidase activity and potentiation of the lethal effects of ozone and paraquat by the SOD inhibitor diethyldithiocarbamate. *Biochem Pharmacol* 1979; 28: 27.
42. PATTERSON C., RHODES M. — The effect of SOD on paraquat mortality in mice and rats. *Toxicol App Pharmacol* 1982; 62: 65.
43. OBERLEY L., OBERLEY T. — Free radicals, cancer, and aging. *In* Free Radicals, Aging, and Degenerative Diseases. Ed. J.E. Johnson, Jr., Alan R. Liss, 1986; pg. 325.
44. ADDO E., KING T. — Leukocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986; i: 1117.
45. VALE J., MEREDITH T., BUCKLEY B. — Paraquat poisoning. *Lancet* 1986; i: 1439.
46. SMITH L., WRIGHT A., WYATT I., ROSE M. — Effective treatment for paraquat poisoning in rats and its relevance to treatment of paraquat poisoning in man. *Br Med J* 1974; 7/Dezembro: 569.

Pedido de Separatas:
Carlos Manso
Instituto de Química Fisiológica
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa