

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

JÉSSICA PIRES REZENDE

**Análise epidemiológica dos casos de tentativa de suicídio por agrotóxicos registrados pelo
CIATox/SC e estudo do perfil químico e toxicológico do agente envolvido com o maior
número de óbitos**

Florianópolis - SC

2020

JÉSSICA PIRES REZENDE

Análise epidemiológica dos casos de tentativa de suicídio por agrotóxicos registrados pelo CIATox/SC e estudo do perfil químico e toxicológico do agente envolvido com o maior número de óbitos

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Prof.^a Dra. Lilian Sibelle Campos Bernardes.

Florianópolis - SC

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
Através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Pires Rezende, Jéssica

Análise epidemiológica dos casos de tentativa de suicídio por agrotóxicos registrados pelo CIATox/SC e estudo do perfil químico e toxicológico do agente envolvido com o maior número de óbitos / Jéssica Pires Rezende ; orientador, Lilian Sibelle Campos Bernardes, 2020.

72 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Levantamento de dados no Estado de Santa Catarina. 3. Suicídio por ingestão de Paraquate. 4. Perfil químico e toxicológico do Paraquate. I. Sibelle Campos Bernardes, Lilian. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

JÉSSICA PIRES REZENDE

Análise epidemiológica dos casos de tentativa de suicídio por agrotóxicos registrados pelo CIATox/SC e estudo do perfil químico e toxicológico do agente envolvido com o maior número de óbitos

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 22 de julho de 2020.

Prof^a Dra. Marení Rocha Farias
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Lílian Sibelle Campos Bernardes
Orientadora

Prof.^a Dra. Cláudia Regina dos Santos
Avaliadora

Prof.^a Dra. Dirleise Colle
Avaliadora

Este trabalho é dedicado ao meus pais, ao universo e à natureza e, que apesar da teoria do caos existir, ela sempre ensina que no final tudo dá certo. Que através de suas leis perfeitas, regem minha vida e que tudo o que pensamos, sentimos, dizemos e fazemos, volta para nós para criar nossa realidade.

AGRADECIMENTOS

Ser a diferença. Ser a ajuda para quem necessita. Ser farmacêutica.

Agradeço a mim, por todos esses longos anos de faculdade, anos os quais pude evoluir, ter autorresponsabilidade, saber aproveitar as oportunidades, saber ser resiliente e, por ter conseguido tudo o que desejava.

Agradeço aos meus pais, Adriana e Marcio, por me concederem a vida. Tenho pais que sabem ser pais. Que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões e que me encorajavam quando eu não estava nos meus dias tão bons em tempos de final de semestre. Sou muito grata e orgulhosa em ser sua filha.

Ao meu namorado, Rafael, que em todas as vezes ouviu meus desabafos e não se queixava se aquela era a oitava vez que eu repetia a mesma coisa. Carinhoso e atencioso. Não tem como pensar neste TCC e não lembrar dele falando “Paraquat” e, não rir. Viu de perto meus altos e baixos e fazia qualquer coisa para me tirar da tensão. Fez a total diferença tê-lo ao meu lado.

À minha avó paterna, que mesmo longe, torce por mim e aos meus avós maternos, que mesmo não estando mais aqui, estariam orgulhosos e gostariam de ser cuidados por mim. Devo a minha vida a vocês, meus avós.

À minha orientadora, que desde o primeiro dia de aula, me abraçou forte e disse “não chora, vai dar tudo certo”. Eu já sabia que faria TCC com ela desde QF I. Símbolo do empoderamento feminino na ciência. Profissional em quem me espelho para seguir minha carreira.

Às minhas coorientadoras, as quais sempre tive muita admiração. Professora Cláudia por sua inteligência e mesmo ela não sabendo, me colocava para cima quando eu precisava, com seu humor “direto”. Professora Dirleise, que sempre repassou conteúdos de forma com que o zelo, a dedicação e o carinho fizessem parte do todo.

À minha psicanalista, que por muitas vezes me socorreu quando eu me perdia em meus pensamentos. Ajudou-me a entender que além de sermos compreendidos, também precisamos compreender.

Aos amigos e colegas que me acompanharam nestes 7 anos de UFSC. Muitos passaram, mas apenas os poucos e bons ficaram.

Acreditei que meu computador não iria sobreviver à essa tensão de TCC. E não sobreviveu. Portanto, agradeço a vocês, computadores de Rafael e Senhor Marcio, por não me deixarem na mão. Extremamente grata.

À natureza, que me inspirou em momentos que eu não sabia mais quem eu era e/ou, o que eu fazia aqui. Me trouxe as respostas que ninguém mais pôde dar.

E à vida. Por ser sempre uma caixinha de surpresas.

“Triste época! Mais fácil desintegrar um átomo do que um preconceito.”

(Albert Einstein)

“Vivemos em uma época perigosa. O homem domina a natureza antes que tenha aprendido a dominar a si mesmo.”

(Albert Schweitzer)

“É necessário fazer outras perguntas, ir atrás das indagações que produzem o novo saber, observar com outros olhares através da história pessoal e coletiva, evitando a empáfia daqueles e daquelas que supõem já estar de posse do conhecimento e da certeza.”

(Mario Sergio Cortella)

RESUMO

A modernização e mecanização da agricultura aconteceram sob cenário pós Segunda Guerra Mundial, na década de 1950 e os agrotóxicos foram desenvolvidos para eliminar seres indesejáveis na agricultura. No Brasil, a Revolução Verde foi consolidada em 1965 e, a “Lei dos Agrotóxicos” foi aplicada. Os suicídios por agrotóxicos são causas recorrentes de mortes pelo mundo e inúmeros estudos relatam casos de intoxicação. Foi realizado um levantamento de dados do número de casos de tentativas de suicídio por classes de agrotóxicos registrados pelo CIATox/SC no Estado de Santa Catarina, responsáveis por mortes em humanos, entre 2014 a 2018, que nos mostrou uma tendência crescente de casos de tentativas de suicídios ao longo destes anos. Embora o glifosato seja responsável pelo maior número de tentativas de suicídio, o índice de óbitos com o uso do paraquate é maior, com 50,54% dos casos. O paraquate é um herbicida do grupo químico biperidílico, possui em sua estrutura duas cargas positivas $[NR_4]^+$ e tem a capacidade de retransmitir elétrons. São amplamente difundidos na agricultura, sendo produzido com diversos nomes comerciais, em soluções concentradas de 10% a 30%, com 0,05% a 0,2% de íon paraquate. As propriedades herbicidas do paraquate foram descobertas em 1955. O paraquate é um dos principais agrotóxicos que causa morte no mundo. Pode ser fatal em até mais de 50% dos casos. Com o número crescente de casos, torna-se um desafio o monitoramento e serviços de saúde nos sistemas de vigilância em saúde, podendo ser suscetíveis à sub notificações. Quando o ser humano faz a tentativa de suicídio pela via oral, o herbicida possui ação rápida, não seletiva, muito tóxica e altamente letal. O paraquate não apresenta boa absorção e não sofre biotransformação, não sendo metabolizado completamente. Sua excreção se dá pela via renal, sendo eliminado na urina na forma inalterada. Os efeitos tóxicos dependem da concentração e dose, gerando manifestações locais e sistêmicas. Ocorre uma série de reações químicas após a ingestão, que gera espécies reativas de oxigênio (EROs). É responsável por fibrose pulmonar aguda, insuficiência renal e hepática. A alta toxicidade, efeitos neurológicos crônicos e por não haver medidas de tratamento eficazes, fazem que diversas técnicas sejam utilizadas a fim de tentar diagnosticar com rapidez e eficiência o paciente intoxicado. Embora o paraquate seja proibido em diversos lugares do mundo, ainda é responsável por grande parte do número de suicídios global, causados por agrotóxicos.

Palavras-chave: Paraquate. Suicídio. Tentativa de suicídio. Levantamento de dados. Toxicocinética. Toxicodinâmica.

ABSTRACT

Agriculture modernization and mechanization took place in the post-World War II scenario, in the 1950s, and development of pesticides eliminated undesirable beings in agriculture. In Brazil, after the Green Revolution in 1965, the "Law of Pesticides" was applied. Pesticide suicides are a recurrent cause of death worldwide and numerous studies related to poisoning cases. It surveyed the number of cases of suicide attempts by pesticides classes registered in CIATox/SC in Santa Catarina State, responsible for human deaths, between 2014 and 2018, showed a crescent tendency of cases of suicide attempts during these years. The analysis was according to age and gender. Although glyphosate is responsible for the highest number of suicide attempts, the death rate with the use of paraquat is higher, with 50,54% of the cases. Paraquat is a herbicide of the chemical group bipyridyl. It has two positive charges in its structure $[NR_4]^+$ and the capacity to relay electrons. There is the wide dissemination of paraquat in agriculture, produced under different trade names, in concentrated solutions of 10% to 30%, with 0.05% to 0.2% of paraquat ion. The discovery of the herbicidal properties of paraquat was in 1955. Paraquat is one of the main pesticides which causes death in the world. It can be fatal in up to 50% of cases. With the increasing number of cases, monitoring and health services in health systems at risk becomes a challenge and may be susceptible to underreporting. When a human being makes a suicide attempt by the oral route, the herbicide has a fast, non-selective, very toxic and highly lethal action. Paraquat does not present proper absorption and does not entirely metabolize. Biotransformation does not occur. The excretion occurs through the kidney, and its eliminated in the urine in the unchanged form. The toxic effects depend on the concentration and the dose, generating local and systemic manifestations. A series of chemicals occurs after ingestion, which generates reactive oxygen species (ROSs). It is responsible for acute pulmonary fibrosis, kidney and liver failure. The high toxicity, chronic neurological effects and because there are no treatment measures, several techniques can be used to try to diagnose quickly and efficiently an intoxicated patient. Although the prohibition of PQ in different parts of the world, it is still responsible for a large part of the number of global suicides, caused by pesticides.

Keywords: Paraquat. Suicide. Suicide attempt. Data survey. Toxicokinetics. Toxicodynamics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química do íon paraquate.....	34
Figura 2 - Síntese do paraquate.....	34
Figura 3 - Estados de transição S-Trans (I) e S-Cis (II) do paraquate.....	36
Figura 4 - Representação em 3D de diferentes conformações do íon paraquate.....	36
Figura 5 – Estrutura do paraquate e putrescina, mostrando a distância entre os dois átomos de hidrogênio.....	40
Figura 6 - Mecanismo de toxicidade do paraquate. (A) Ciclo redox do paraquate. (B) Formação do radical ânion superóxido e detoxificação do peróxido de hidrogênio.....	42
Figura 7 - Raio-X de paciente (A) e tomografia computadorizada (B e C) depois de hospitalização imediata, sem achados significativos. O mesmo paciente em Raio-X (D) e tomografia computadorizada (E e F) três semanas depois da ingestão de paraquate. Há opacidade irregular nos pulmões, sugerindo fibrose (setas pretas)	45

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Casos de intoxicação por agrotóxicos registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.....	25
Gráfico 2 - Tentativas de suicídios por agrotóxicos e óbitos registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.....	26
Gráfico 3 - Relação do número de casos de tentativas de suicídio e número de óbitos por ano e agrotóxico registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.....	27

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Alguns nomes comerciais do dicloreto de paraquate.....	30
Quadro 2 - Classificação e rotulagem segundo GHS.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Casos, óbitos e letalidade de intoxicação humana por agente e por Região. Brasil, 2017.....	20
Tabela 2 – Número de casos de tentativas de suicídio por agrotóxico, gênero e faixa etária registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.....	28
Tabela 3 – Esquema antigo do WHO de classificação geral de perigo tóxico agudo para substâncias.....	32
Tabela 4 – Classificação geral de perigo tóxico agudo para substâncias do GHS.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira hematoencefálica
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i> – Serviço de Resumos Químicos
CCID	<i>Chemical Classification and Information</i> – Banco de dados de Informação e Classificação Química
CEPSH	Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC
CIATox/SC	Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina
e^-	Elétron
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i> - Agência Europeia de Substâncias Químicas
EROs	Espécies reativas de oxigênio
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i> – Agência de Proteção Ambiental
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i> – Organização de Alimentos e Agricultura
GHS	<i>Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals</i> – Sistema Global Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Químicos
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HCIS	<i>Hazardous Chemical Information System</i> - Sistema de Informação Química Perigosa
HHP	<i>Highly Hazardous Pesticides</i> – Pesticidas Altamente Perigosos
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> - Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer
ICSC	<i>International Chemical Safety Cards</i> – Cartões de Segurança Química Internacional
JMPM	<i>Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Management</i> – Encontro Conjunto FAO/WHO sobre Manejo de Pesticidas
MS	Ministério da Saúde
NADPH	Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻ ou O ₂ [•]	Radical superóxido
PAN	<i>Pesticides Action Network</i> – Rede de Ação de Pesticidas
PQ	Paraquate

PQ ⁺²	Íon paraquate
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato gatrointestinal
WHO	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial da Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	22
2.1.	OBJETIVO GERAL	22
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3	METODOLOGIA	23
3.1.	COLETA DE DADOS	23
3.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
3.4.	PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO	24
3.5.	ANÁLISE DE DADOS	24
3.6.	ASPECTOS ÉTICOS	25
4	DESENVOLVIMENTO	25
4.1.	ANÁLISE DE DADOS	25
4.2.	PARAQUATE	29
4.2.1.	AVALIAÇÃO DO PERFIL QUÍMICO	33
4.2.1.1.	AVALIAÇÃO CONFORMACIONAL	35
4.2.2.	AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO	36
4.2.2.1.	FASES DA TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA: ABSORÇÃO E CONSEQUÊNCIAS, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E REAÇÕES QUÍMICAS E EXCREÇÃO	36
4.2.2.2.	DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	44
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	50
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

O uso de substâncias químicas para controle de pragas é conhecido desde o início do século XVI, quando os chineses faziam uso de sulfeto de arsênio (LONDRES, 2011; MAZOYER; ROUDART, 2009). Entre os séculos XVI e XIX, aconteceu a primeira revolução agrícola, a qual estava diretamente ligada à primeira revolução industrial. No século seguinte, o uso de enxofre ou arseniato de chumbo e acetoarseniato foi incorporado nas práticas agrícolas (MAZOYER; ROUDART, 2009; PIMENTEL; WILSON, 1993).

O Programa do World Health Organization/Food and Agriculture Organization (WHO/FAO) é responsável pelas áreas de agricultura e alimentação e definem agrotóxicos como: *“Qualquer substância ou mistura de substâncias de ingredientes químicos ou biológicos destinados a repelir, destruir ou controlar qualquer praga ou regular o crescimento das plantas”*. O objetivo do agrotóxico é auxiliar na proteção eficaz da produção e armazenamento dos alimentos. Entretanto, foram produzidos para serem tóxicos, a fim de eliminar seres vivos que não são bem-vindos na prática agrícola. Com o desenvolvimento da síntese orgânica, em 1939 foi sintetizado o dicloro-difenil-tricloroetano-DDT e seu uso foi rapidamente expandido devido à descoberta de seu poder inseticida (CARNEIRO et. al. 2015; FLORES et. al., 2004).

A modernização e mecanização da agricultura aconteceram sob cenário pós Segunda Guerra Mundial, na década de 1950. Potências mundiais necessitavam escoar as substâncias usadas em suas armas químicas que haviam sido produzidas para a guerra (CARVALHO, 2019; ZHUANG et. al. 2008) e houve o desenvolvimento de novas moléculas pela indústria química de agrotóxicos (MAZOYER; ROUDART, 2009; PELAEZ; SILVA; TERRA, 2010). A década seguinte na Ásia foi marcada pela chamada Revolução Verde, baseada em modelos socialistas e fomentada por pequenos agricultores que eram mediados pelo comércio e insumos agrícolas. Esta Revolução foi a chave para a futura industrialização e desenvolvimento da agricultura asiática, com a introdução de produtos tóxicos (CARNEIRO et. al. 2015; DJURFELDT, 2019).

No Brasil, a Revolução Verde foi consolidada em 1965, após o golpe militar (DIAS et. al. 2018; ANDRADES; GANIMI, 2007; LONDRES, 2011). Tinham como justificativa política aumentar a produção de alimentos para acabar com a fome (LONDRES, 2011) e modernizar a agricultura. Após, foi observado um aumento do uso de substâncias químicas (pesticidas e fertilizantes) para abastecer o mercado da produção agrícola em crescimento

(FAGUNDEZ et. al., 2012). Foram criados Programas Nacionais com o intuito de colaborar com recursos financeiros e incentivos para criação de empresas nacionais e subsidiárias produtoras de insumos agrícolas transnacionais (CARNEIRO et. al. 2015; LONDRES, 2011) e facilidades para a compra de agrotóxicos (DIAS et. al. 2018). Em 1978, o registro de agrotóxicos no Brasil foi facilitado, sendo que muitos deles já estavam proibidos em países desenvolvidos (PELAEZ; SILVA; TERRA, 2010). Em 11 de julho de 1989 entrou em vigor a Lei Federal nº 7.802 (BRASIL, 1989) (regulamentada em 04 de janeiro de 2002, pelo Decreto nº 4.074) (BRASIL, 2002), conhecida como ‘‘Lei dos Agrotóxicos’’, que regulamentava a fabricação de agrotóxicos no Brasil, tornando o registro de diversas substâncias tóxicas mais exigente para a pesquisa, produção, uso e comercialização (PELAEZ; SILVA; TERRA, 2010). Em 2008, o Brasil assume a posição de primeiro lugar no ranking mundial de agrotóxicos e em 2010, 19% do mercado mundial era devido ao mercado nacional de agrotóxicos (BOMBARDI, 2012; BRASIL, 2018).

A partir de 1960, os efeitos nocivos da Revolução Verde começaram a ser relatados através de publicações científicas e da mídia, como intoxicações humanas e de animais (ALBERGONI; PELAEZ, 2007). Estes efeitos são estudados pela primeira vez em 1962, onde Rachel Carson publica em seu livro ‘‘*Primavera Silenciosa*’’, a interferência de inseticidas com hidrocarbonetos clorados e fósforo orgânico em plantas, animais e seres humanos (CARSON, 2010 apud HALLVASS, 2019). Estudos atuais também nos mostram a gravidade dos efeitos de pesticidas. Um amplo estudo realizado em 2019, mostrou que, após a Revolução Verde houve um aumento crescente do número de mortes, por suicídios em envenenamento por pesticidas, com estimativa de 150 mil mortes por ano, principalmente em áreas rurais (KARUNARATHNE, 2019).

Mortes intencionais com agrotóxicos estão entre as 5 principais causas de suicídios em todo o mundo (aproximadamente 800.000 pessoas), contribuindo com a mortalidade nos países em desenvolvimento, nos quais correspondem 79% de todos os suicídios (WHO/FAO, 2019; GUNNELL; EDDLESTON, 2003). O Sri Lanka está entre os países em desenvolvimento em que a grande parte das mortes é intencional e feita por jovens, homens e adultos, atingindo uma incidência de até 68% em algumas áreas (GAWARAMMANA; EDDLESTON, 2011; HOEK et. al., 1998). Proporcionalmente, a incidência em países que possuem baixa e média renda, varia entre 0,9% para a região europeia e 48,3% para os países do Pacífico Ocidental (MEW et. al., 2017).

Os suicídios são causas recorrentes de mortes pelo mundo e inúmeros estudos relatam casos de intoxicação por agrotóxicos. Um estudo no norte da Tunísia mostra que suicídios por pesticidas são a segunda maior causa de mortes (42,6%) e são realizados, em sua maioria, por mulheres, jovens, solteiras e sem emprego (GHARBAOUL et. al., 2019). Na Índia, embora o número de suicídios por pesticidas esteja entrando em declínio, nos lugares onde o uso é mais recorrente, ainda têm as taxas mais altas, 18 % para homens e 17 % para mulheres (ARYA et. al., 2019). Em 1995, foi realizado um importante estudo o qual identificou o acesso aos pesticidas no suicídio e seu impacto. Observou-se um aumento de mortalidade após a introdução do herbicida paraquate (PQ), na Samoa Ocidental em 1972 e uma diminuição de suicídios após bani-lo, em 1981 (BOWLES, 1995). Na Malásia, após a proibição em 2004-2006 e posteriores restrições até 2015, houve uma tendência crescente de envenenamento suicida ao longo dos anos. De um total de 41.216 casos, 11.837 casos foram por intoxicação por pesticidas, sendo a intoxicação por PQ o segundo maior grupo, seguido pelo glifosato. Entre os 1232 casos de intoxicação pelo PQ, o suicídio teve a taxa mais alta, com 57,2% dos casos. Mesmo a pesquisa sendo feita na Malásia, chineses e indianos foram os que mais utilizaram PQ para cometer suicídio (LEONG et. al., 2018). Na Coreia do Sul, onde a venda de PQ é proibida desde 2011, houve redução significativa do número de mortes. Entre maio a dezembro de 2013, dados comparativos mostram que em um total de 14.160 mortes por suicídio, 2103 (14,9%) foram causadas por pesticidas. Os idosos coreanos que moram em áreas rurais foram os mais suscetíveis a mortes por agrotóxicos, muito provavelmente pelo fácil acesso, como reafirma o estudo de Buendía, Chavarriaga e Zuluaga (2020) na Colômbia, ao analisar os fatores sociais e econômicos com intoxicações pelo herbicida PQ. No Japão as taxas de mortalidade por PQ foram maiores que 70%, quando comparados com o outro agrotóxico (glifosato), o qual teve 10% de mortes (NAGAMI et. al., 2005), sendo que o pico de morte deu-se na meia-idade (KIM et.al., 2015; KINO et.al., 2019). Durante 15 anos, o Estados Unidos possuiu apenas 19 mortes relacionadas ao PQ por ingestão e, 7 delas de forma não intencional (FORTENBERRY, 2016). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), em 2010, a estimativa da taxa de fatalidade de pessoas que realizaram o uso de herbicidas para suicídio foi de 43% - 68% para PQ, 11% para propanil; 5% para MCPA (ácido 2-metil-4-clorofenoxiacético) e 2% para glifosato.

Com o número crescente de intoxicações por agrotóxicos, torna-se um desafio o monitoramento e serviços de saúde nos sistemas de vigilância em saúde, podendo ser suscetíveis à sub notificações (HUNGARO et. al., 2015; MAGALHÃES; CALDAS, 2018).

No Brasil, os sistemas oficiais de informação são responsáveis pelo consequente estudo epidemiológico de intoxicações. São eles:

- SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação;
- SINITOX: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas;
- SIM: Sistema de Informação sobre Mortalidade.

O Ministério da Saúde (MS) em 2018, informou que as notificações registradas no SINAN (2020), no período de 2007 a 2015, foram de 45.127 casos de tentativas de suicídio por agrotóxico, sendo eles: 77% (34.777 casos) de cura sem sequelas, 13% (5.874 casos) foram de informações ignoradas ou em branco e 5% (2.438 casos) para intoxicação como consequência o óbito. As mulheres cometeram mais tentativas de suicídio por agrotóxicos do que os homens, sendo 52,5% dos casos (BRASIL, 2018). As taxas de suicídio por pesticidas aumentaram nos anos de 1996 a 2010 no Brasil, abrangendo as faixas etárias de 15-64 anos (FARIA; FASSA; MEUCCI, 2014). De acordo com o MS, 2014 foi o ano de maior incidência de casos de intoxicação por agrotóxicos, sendo registrados 6,26 casos em cada 100 mil habitantes. Os registros são observados em todo o território nacional, tendo destaque os estados seguintes: Paraná (7,69/100 mil hab.), Tocantins (6,48/100 mil hab.), Minas Gerais (5,81/100 mil hab.), Espírito Santo (6,56/100 mil hab.), Goiás (5,61/100 mil hab.) e Pernambuco (5,48/100 mil hab.) (MS, 2018).

Os dados mais recentes do SINITOX (2020), mostram que em 2017 na região Sul do Brasil, houve o maior número de casos e óbitos de intoxicação humana por pesticidas de uso agrícola (1196), seguido das regiões Sudeste (1119), Nordeste (138), Centro-Oeste (67) e Norte (28), conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Casos, óbitos e letalidade de intoxicação humana por agente e por Região. Brasil, 2017.

Agrotóxicos de Uso Agrícola	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	Brasil
Casos nº	28	138	67	1119	1196	2548
Óbitos nº	1	3	1	31	25	61
Letalidade %	3,57	2,17	1,49	2,77	2,09	2,39

Fonte: SINITOX (2020).

O herbicida PQ é utilizado em intoxicações com finalidade suicida devido ao seu alto poder tóxico. É um dos principais agrotóxicos que causa morte no mundo. Pode ser fatal em até mais de 50% dos casos. Apesar de muitos países aderirem à proibição, o PQ ainda

continua nos primeiros lugares do ranking dos mais letais (BOUCAUD-MAITRE, 2019; EDDLESTON, 2020).

O PQ é um herbicida pertencente ao grupo químico bupiridílico, amplamente utilizado na agricultura. Age inibindo o fotossistema I durante a fotossíntese nas plantas (FUJII et. al., 1990). No ser humano, quando ingerido, sua ação é rápida, não seletiva, muito tóxica e altamente letal (PUBCHEM, 2020). O PQ não apresenta boa absorção, sendo cerca de 5% a 10% absorvido pela mucosa do trato gastrointestinal (TGI), não sofre biotransformação e não é metabolizado completamente. Sua excreção se dá pela via renal, sendo eliminado na urina de 12 a 24 horas na forma inalterada (BUCKLEY; GAWARAMMANA, 2011; OLIVEIRA et. al., 2008). Os efeitos tóxicos dependem da concentração, gerando manifestações locais e dependem da dose, ocasionando manifestações sistêmicas (BRADBERRY et. al., 2000). As vias de exposição mais frequentes do PQ em humanos ou animais, seja acidentalmente ou intencionalmente, são a ingestão ou contato direto na pele. Se ingerido, o PQ induz a sensação de queimação na boca e garganta, irritação gastrointestinal, dor abdominal, perda de apetite, náusea, vômito e diarreia (SUNTRES, 2002).

A literatura contempla uma série de estudos que foram desenvolvidos para tentar esclarecer o mecanismo de toxicidade do PQ por ingestão em humanos. A toxicidade do PQ é mediada pela indução de um ciclo redox com subsequente geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), especialmente com a produção de radical ânion superóxido. Além disso, outras reações ocorrem, como por exemplo o dano celular através da via da peroxidação lipídica, que gera degeneração oxidativa de ácidos graxos poliinsaturados; dano às mitocôndrias; diminuição de NADPH; dano aos túbulos proximais e apoptose em órgãos como rins, fígado e pulmões. Os efeitos tóxicos do PQ relacionados à intoxicações agudas abrangem a insuficiência renal e hepática, além da Síndrome do desconforto respiratório agudo, pneumonite e fibrose pulmonar aguda (BUCKLEY; GAWARAMMANA, 2011; CARTAGENA et. al., 2018; OLIVEIRA et. al., 2008; WENG et. al., 2017).

Atualmente, o estresse oxidativo é um mecanismo amplamente estudado para tentar elucidar o efeito nocivo que pesticidas podem provocar no organismo. A principal causa de morte nas intoxicações agudas é a falência respiratória devido o dano pulmonar (fibrose causada via estresse oxidativo). Contudo, a abordagem de agrotóxicos em exposições crônicas é realizada de forma exaustiva. Apesar dos primeiros estudos sugerirem que o PQ não estaria apto para ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE), devido ao baixo coeficiente de

partição da molécula, inúmeros estudos atuais indicam a relação entre herbicidas e doenças neurodegenerativas, sendo o PQ uma possível neurotoxina dopaminérgica (KUMAR; SABARWAL; SINGH, 2018). Uma vez que o herbicida é considerado um importante fator ambiental para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, a doença de Parkinson pode ser correlacionada à exposição crônica de PQ, causando a morte de células dopaminérgicas pelo estresse oxidativo e pela apoptose que provoca nas células (BRASIL, 2020; OLIVEIRA, et. al., 2006). Ademais, pode provocar falhas no sistema reprodutivo, bem como maiores chances em desenvolver diversos tipos de cânceres em crianças e adultos. A expressão gênica pode ser modulada no nível de RNAs não codificantes, bem como na estrutura do DNA, o que sugere sua genotoxicidade (KUMAR; SABARWAL; SINGH, 2018).

Considerando a gravidade clínica e suas consequências, somado à alta incidência de casos de mortes devido ao uso do herbicida, o presente trabalho propõe uma avaliação da classe química e perfil toxicológico do agente mais letal para a ingestão, dentre os registrados no CIATox/SC em tentativas de suicídio para o Estado de Santa Catarina.

2 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Levantar dados e identificar as principais classes de agrotóxicos utilizadas em tentativas de suicídio por ingestão, responsáveis pela mortalidade em humanos, no período entre 2014 a 2018 no estado de Santa Catarina. Avaliar a classe química, perfil toxicológico, propriedades físico-químicas, mecanismo de ação do agente mais letal entre os agrotóxicos elencados. Realizar análise molecular do principal composto químico presente, correlacionando com seus efeitos nocivos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Levantar dados de intoxicações e mortes por agrotóxicos registrados no CIATox/SC de 2014 a 2018 para o Estado de Santa Catarina;
- Determinar a percentagem de mortes referente às classes mais utilizadas de agrotóxicos em tentativas de suicídio em Santa Catarina;

- A partir dos dados obtidos, identificar qual agrotóxico é mais letal em seres humanos em tentativas de suicídio;
- Identificar e classificar no âmbito regulatório, de acordo com órgãos e agências internacionais;
- Realizar uma revisão/levantamento de informações referentes à estrutura química do agrotóxico, evidenciando aspectos de toxicodinâmica e toxicocinética;
- Relacionar a influência da estrutura química/grupos funcionais no perfil toxicológico, evidenciando mecanismos e alvo de ação;
- Identificar possíveis tratamentos e terapias empregadas em pacientes, de acordo com a toxicologia clínica.

3 METODOLOGIA

O estudo utilizado foi quantitativo, descritivo, exploratório, bibliográfico, transversal e retrospectivo.

3.1. COLETA DOS DADOS

Foi realizado um levantamento das fichas de casos de mortes por agrotóxicos, sendo utilizada a plataforma de registros DATATOX-ABRACIT, a qual é utilizada pelo CIATox/SC para registrar todos os casos de intoxicação atendidos tanto via telefônica no 0800 643 5252, quanto presencialmente no próprio CIATox/SC. O atendimento também é feito por via WhatsApp, onde é restrito para o envio de imagens por pacientes e/ou médicos. Este preenchimento das fichas é realizado por plantonistas, compostos por estudantes da área da saúde (medicina e farmácia) e por profissionais (médicos, farmacêuticos e biólogos). Todas as fichas são revisadas pelos médicos responsáveis pelo plantão.

Para fundamentação teórica, foram utilizados sites oficiais, guias oficiais, artigos científicos, revistas e jornais pelas plataformas *Elsevier*, *Scielo*, *Periódico CAPES*, *PDB (Protein Data Bank)*, *PubChem*, *PubMed*, *Science Direct*, *Scopus*, *Springer*, *Web of Science* e, diretrizes legais de 3 instituições foram utilizados: ***World Health Organization (WHO)*** e ***agências/órgãos relacionados, Ministério da Saúde (MS)*** e ***Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)***.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionadas as fichas no período de 2014 a 2018 de casos que foram registrados no Estado de Santa Catarina, em exposição humana, ingestão via oral por agrotóxicos, independentemente de circunstância, gênero e faixa etária relatada no atendimento, desde que houvesse confirmação de intoxicação, mesmo sendo juntamente com outras substâncias. Entraram no estudo epidemiológico os casos onde houve ingestão de PQ, glifosato e organofosforados. A substância carbamato foi apenas demonstrada em registros gerais. Os desfechos selecionados foram: exposição levemente tóxica, sem acompanhamento; exposição potencialmente tóxica, sem acompanhamento; manifestações clínicas graves; manifestações clínicas graves com sequelas; manifestações clínicas leves; manifestações clínicas moderadas; óbito; sem manifestações clínicas (assintomático).

3.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Não foram analisadas fichas nas quais não houve ingestão via oral de agrotóxicos relatada no primeiro atendimento e casos em que não houve confirmação de ingestão de agrotóxicos. Foram desconsiderados os casos que envolviam carbamato, pois pela classificação do CIATox/SC, não é possível definir exatamente quais casos estão relacionados à esta substância. Não entraram no estudo os desfechos: diagnóstico diferencial (confirmada a não exposição); óbito por outra causa; exposição não tóxica, sem acompanhamento; não se aplica; ignorado e não preenchido. Houve apenas 3 casos de diquat no período avaliado e, por esta razão, foi excluída esta substância no estudo.

3.4. PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO

Das fichas selecionadas foram avaliados os seguintes aspectos:

- Quantidade de óbitos frente à tentativa de suicídio;
- Relação entre efeitos produzidos X dados da literatura.

3.5. ANÁLISE DOS DADOS

Através do site bi.datatox.abracit.org.br foi feita a extração de dados pelo programa BI DATATOX, um sistema informatizado utilizado no CIATox/SC. Com os dados coletados, foi realizada uma contagem através de gráficos e planilhas usando o Excel® 2013 (2013 Microsoft© Corporation).

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

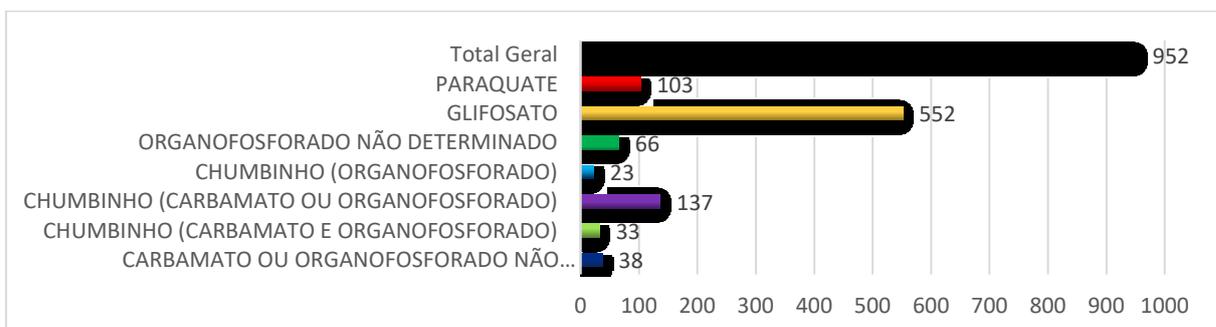
Dados dos pacientes permaneceram sob sigilo, não havendo conhecimento sobre informações pessoais preenchidas nas fichas da plataforma DATATOX. Dessa forma, foi requerida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC (CEPSH) através da Plataforma Brasil, sob o número do parecer 3.956.201 (em Anexo A).

4 DESENVOLVIMENTO

4.1. ANÁLISE DE DADOS

No período de 2014 a 2018, 952 casos foram registrados no CIATox/SC de intoxicação por agrotóxicos, os quais 103 (10,8%) foram realizados com paraquate (PQ), 552 (58%) com glifosato, 66 (6,9%) com organofosforado não determinado, 23 (2,4%) com chumbinho (organofosforado), 137 (14,4%) com chumbinho (carbamato ou organofosforado), 33 (3,5%) com chumbinho (carbamato e organofosforado) e 38 (4%) com carbamato ou organofosforado não determinado, demonstrados no Gráfico 1.

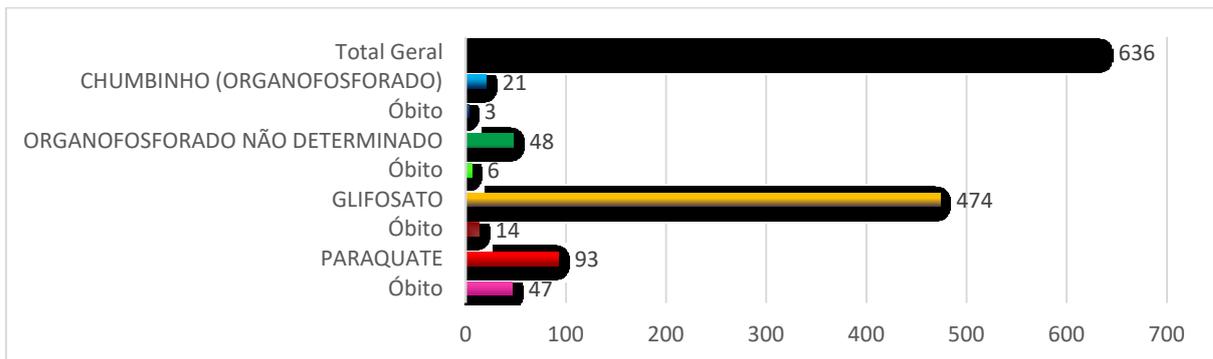
Gráfico 1 - Casos de intoxicação por agrotóxicos registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.



Fonte: A própria autora (2020).

Dentre estes registros, a circunstância mais evidente foi tentativa de suicídio, onde foi obtido um total de 636 registros, sendo eles: 21 (3,3%) para chumbinho (organofosforado) com 3 óbitos, 48 (7,6%) para organofosforado não determinado com 6 óbitos, 474 (74,5%) para glifosato com 14 óbitos e 93 (14,6%) para PQ com 47 óbitos, como apresentado no Gráfico 2. O total de óbitos em tentativa de suicídio neste período foi de 11% (70 óbitos).

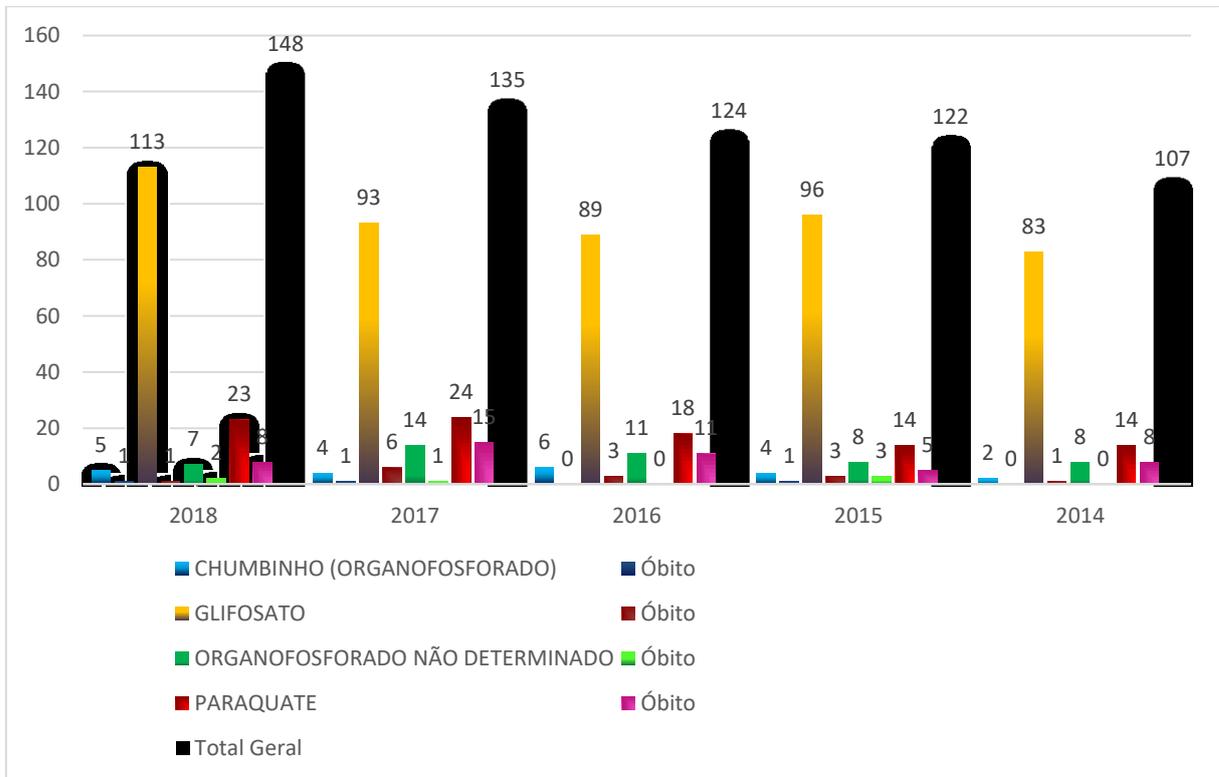
Gráfico 2 - Tentativas de suicídios por agrotóxicos e óbitos registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.



Fonte: A própria autora (2020).

Uma análise de casos de tentativas de suicídio por ano por agrotóxico (Gráfico 3), mostrou que em 2014 foram registrados 107 casos: 14 de PQ com 8 óbitos, 83 casos de glifosato com 1 óbito, 2 de chumbinho (organofosforado) e 8 de organofosforado não determinado, sem óbito para ambos. Em 2015, houve registro de 122 casos no total, sendo 14 de PQ com 5 óbitos, 96 casos de glifosato com 3 óbitos, 2 de chumbinho (organofosforado) sem óbito e 8 de organofosforado não determinado, com 2 óbitos. Em 2016, foram 124 casos: 18 de PQ com 11 óbitos, 89 casos de glifosato com 3 óbitos, 6 de chumbinho (organofosforado) sem óbito e 11 de organofosforado não determinado, sem óbitos. Para o ano de 2017, houve 135 em tentativas de suicídios: 24 de PQ com 15 óbitos, 93 casos de glifosato com 6 óbitos, 4 de chumbinho (organofosforado) com 1 óbito e 14 de organofosforado não determinado com 1 óbito. No último ano de estudo, houve 148 casos: 23 de PQ com 8 óbitos, 133 casos de glifosato e 1 óbito, 5 de chumbinho (organofosforado) com 1 óbito e 7 de organofosforado não determinado com 2 óbitos. Foi desconsiderado os casos que envolviam carbamato.

Gráfico 3 - Relação do número de casos de tentativas de suicídio e número de óbitos por ano e agrotóxico registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.



Fonte: A própria autora (2020).

Uma análise das diferentes faixas etárias dos indivíduos mostrou que, para todos os agrotóxicos, houve pelo menos um caso, sendo que as maiores prevalências foram: com o glifosato foram registradas 116 tentativas de suicídio, na faixa etária de 30-39 anos; com o herbicida PQ foram 25 tentativas de suicídio, na faixa etária de 20-29 anos; com organofosforado não determinado, foram 14 tentativas de suicídio, na faixa etária de 30-39 anos e, as tentativas de suicídio com chumbinho (organofosforado) foram um total de 6 na faixa etária 30-39 anos (Tabela 2). Foi possível observar que as tentativas de suicídio prevalecem entre homens (58,3% homens e 41,7% mulheres) com a idade variando entre 10 e >80 anos. No sexo feminino, a faixa etária com mais casos foi de 30-39 anos, com exceção de tentativas de suicídio por glifosato, o qual a faixa etária foi de 40-49 anos. Já para o sexo masculino, houve uma variação entre os produtos utilizados e a faixa etária: glifosato, 30-39 anos; PQ, 20-29 anos; organofosforado não determinado, 50-59 anos e chumbinho (organofosforado), 40-49 anos.

Tabela 2 – Número de casos de tentativas de suicídio por agrotóxico, gênero e faixa etária registrados no CIATox/SC no período de 2014 a 2018 no Estado de Santa Catarina.

Agrotóxicos/Faixa etária	Feminino	Masculino	Total
Chumbinho (organofosforado)	7	14	21
15-19	0	2	2
20-29	1	2	3
30-39	3	3	6
40-49	1	5	6
50-59	1	0	1
60-69	1	1	2
70-79	0	1	1
Glifosato	198	276	474
>80	1	1	2
10-14	10	1	11
15-19	11	18	29
20-29	41	71	112
30-39	44	72	116
40-49	47	55	102
50-59	35	36	71
60-69	8	15	23
70-79	1	7	8
Organofosforado não determinado	26	22	48
>80	0	1	1
20-29	5	5	10
30-39	10	4	14
40-49	6	3	9
50-59	4	6	10
60-69	1	1	2
70-79	0	2	2
Paraquate	34	59	93
>80	1	0	1
10-14	2	1	3
15-19	2	4	6
20-29	7	18	25
30-39	8	9	17
40-49	5	14	19
50-59	7	8	15
60-69	2	3	5
70-79	0	2	2
Total Geral	265	371	636

Fonte: A própria autora (2020).

Embora o glifosato seja responsável pelo maior número de tentativas de suicídio, o índice de óbitos com o uso do PQ é maior. Considerando esta alta incidência de casos e mortes ocasionados devido ao uso de agrotóxicos por ingestão em tentativas de suicídio, será abordada nas próximas sessões uma revisão bibliográfica sobre avaliação da classe química e

perfil toxicológico do agrotóxico PQ, causador de maior número de mortes no Estado de Santa Catarina.

4.2. PARAQUATE

As propriedades herbicidas do PQ foram descobertas em 1955 (DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003) no Jealott's Hill International Research Centre, Bracknell, Reino Unido. Em agosto de 1962 foi comercializado pela Imperial Chemical Industries (ICI, atualmente propriedade da empresa Syngenta Proteção de Cultivos Ltda.) (SYNGENTA, 2020; WESSELING et. al., 2001), com o objetivo em ser eficaz contra ervas daninhas na prática agrícola (OLIVEIRA et. al., 2008). Em 1882, a estrutura química do PQ foi, pela primeira vez, descrita corretamente e sintetizada pelo químico austríaco Weidel e Russo (DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003). Antes desta data, não há nenhuma informação de que o PQ já havia sido usado como composto químico (HALLVASS, 2019). Em 1933, Michaelis e Hill descobriram as propriedades de redução do PQ e usavam como indicador de oxidação-redução, tendo a presença do componente a cor azul ou violeta e por isso, ficou conhecido como metil-viológeno (HILL; MICHAELIS, 1933; OLIVEIRA et. al., 2008).

O herbicida chegou no Brasil na segunda metade dos anos 60, época em que acontecia a modernização da agricultura, a construção do Sistema Nacional de Crédito Rural (1965) e, sob o contexto do início da ditadura militar (1964). A partir desta data, relatou-se os primeiros casos de morte por intoxicação aguda por PQ, de forma acidental (HALLVASS, 2019).

Ao analisar os aspectos regulatórios, é possível observar que há proibições e restrições do uso do PQ ao redor do mundo. Segundo o Parecer Técnico de Reavaliação N° 08/GGTOX/ANVISA, de 13 de junho de 2016 (BRASIL, 2016), a situação internacional do PQ varia de acordo com o país. A Suécia foi a pioneira na proibição do produto, em 1983 (HALLVASS, 2019). Na década de 1990, foi banido na Finlândia (1986), Hungria (1991), Áustria (1993), Dinamarca (1995), Eslovénia (1997) e na Suíça, país que detinha a patente da substância ativa, em 2002 (HALLVASS, 2019; PAN, 2007). A União Europeia, após um longo período de debates, proíbe em 2009 com a permissão de importar produtos que possuem resíduos do PQ. Países desenvolvidos como Estados Unidos, Austrália, Canadá, Nova Zelândia e Japão, possuem uso restrito e são baseados em uma regulamentação exigente e específica para cada país. Filipinas, Uruguai, Belize, Chile, Costa Rica e Indonésia também

são exemplos de países que adotaram medidas específicas para a utilização do PQ. Noruega, Coréia do Sul, Emirados Árabes, China e Nigéria, compõe o quadro dos países que proibiram o uso do produto (BRASIL, 2016). Devida a alta taxa de pessoas intoxicadas pelo produto, em 2017 o Vietnã proíbe o uso do herbicida (PAN, 2017; VIET NAM NEWS, 2017).

No Brasil após um extenso período de avaliação, o produto será banido pela ANVISA, a partir de 22 de setembro de 2020, conforme a Resolução da Diretoria Colegiada nº 177, de 21 de setembro de 2017 (BRASIL, 2017). Considerando a Lei 7.802 de 1989 e alta toxicidade aguda, efeitos neurológicos crônicos e sem medidas de tratamento eficazes, o PQ deve ser banido da agricultura brasileira. Entre 2017 e 2020, foi acordado que haveria um processo transitório, com intuito de empresas se adequarem ao fim do comércio e uso do herbicida (BRASIL, 2016). Todavia, foi definido que poderia apenas ser utilizado em algumas situações, perante a assinatura obrigatória do Termo de Responsabilidade e Esclarecimentos sobre o risco de uso do produto. A Resolução da Diretoria Colegiada nº 190, de 30 de novembro de 2017 (BRASIL, 2017), alterou a RDC 177/2017, entrando em vigor o anexo sobre o Termo de Conhecimento de Risco e de Responsabilidade para usuários de produtos à base do ingrediente ativo PQ (Anexo B).

A produção do PQ é realizada em diversos países (China, EUA, Itália, Reino Unido) e, por isso consiste em diferentes nomes comerciais (DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003), sendo alguns apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Alguns nomes comerciais do dicloreto de paraquate.

Agroquat®	Crisquat®	Cyclone®	Dextrone X®
Gramocil®	Gramoxone 200®	Herbaxon®	Herbakill®
Osaquat®	Parakill®	Speedway®	Weedless®

Fonte: IPCS (1989); Serra et. al. (2003).

A marca Gramoxone® foi a primeira a ser utilizada na agricultura, fabricada pela Syngenta, sendo este o nome comercial mais comum utilizado atualmente. Possui uma formulação de 20% (P/V) em todo o mundo e é amplamente usado, visto a eficácia, baixo preço e, não provoca poluentes para o solo (OLIVEIRA et. al., 2008; DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003).

São diversas as agências internacionais e órgãos regionais que classificam os pesticidas altamente perigosos. O *Globally Harmonized System of Classification and Labeling*

of Chemicals (GHS) é a base para alinhar critérios e regulamentos que órgãos a nível nacional, regional e mundial executam em relação a produtos químicos, com ênfase na classificação de perigos relacionados os riscos físico-químico, refletindo na toxicidade do ingrediente ativo. A edição mais atual é a GHS Rev. 8 de 2019 (UNECE, 2019). A classificação do WHO para ingredientes ativos de pesticidas, é baseada de acordo com a toxicidade aguda por via oral e dérmica. O documento mais recente, *The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification* (2010), utiliza como ponto de partida o GHS Rev. 3 de 2009, contendo algumas diferenças nos critérios de classificação (WHO, 2010; UNECE, 2009). Estes pesticidas recebem este título pois possuem altos níveis de risco agudo e/ou crônico para à saúde e/ou meio ambiente (WHO/FAO, 2016; FAO, 2020). Outros órgãos que classificam os pesticidas de acordo com seu perigo são: Agência Europeia de Substâncias Químicas (ECHA - *European Chemicals Agency*); Avaliação de carcinogenicidade da EPA (*Environmental Protection Agency*) dos EUA; Sistema de Informação Química Perigosa (HCIS - *Hazardous Chemical Information System*) na Austrália; Banco de dados de Informação e Classificação Química (CCID - *Chemical Classification and Information*) na Nova Zelândia e a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC - *International Agency for Research on Cancer*) do WHO, a qual estuda fatores que podem contribuir para o aumento do risco de câncer humano, sendo classificado perante o potencial carcinogênico (FAO, 2020).

De acordo com o Código de Conduta Internacional sobre o Gerenciamento de Pesticidas, *Highly Hazardous Pesticides* (HHPs) é definido como (WHO/FAO, 2016):

“Pesticidas reconhecidos por apresentar níveis particularmente altos de riscos agudos ou crônicos para a saúde ou o meio ambiente, de acordo com sistemas de classificação internacionalmente aceitos, como WHO ou GHS ou sua listagem em acordos ou convenções internacionais vinculativas relevantes. Além disso, pesticidas que parecem causar danos graves ou irreversíveis à saúde ou ao meio ambiente sob condições de uso em um país podem ser considerados e tratados como altamente perigosos”.

Foram elaborados critérios para identificar qual pesticida é enquadrado no item, definidos pela Reunião Conjunta da WHO/FAO sobre Gerenciamento de Pesticidas (JMPPM). Guidelines que fornecem informações sobre a identificação, avaliação e redução de riscos sobre HHPs foram elaborados (última versão de 2016). Entretanto, estas classificações mudam de acordo com o órgão e/ou agência (WHO/FAO, 2016).

De acordo com o último Guideline do WHO (2010), o PQ recebe classificação II (moderadamente perigoso), seu estado físico é sólido, tem seu uso principal como herbicida, é um derivado bupiridílico e possui valor de LD₅₀ de 150 mg/kg para animais por via oral. Para o GHS, o PQ pertence à categoria III, com valor de 50-300 mg/kg para LD₅₀. Foi realizada uma comparação de critérios de classes do WHO e categorias de perigo tóxico agudo do GHS (valor estimado), entre valores de LD₅₀, demonstradas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente (WHO, 2010). A *International List of Highly Hazardous Pesticides* (PAN, 2019), relata que a lista disponível pela WHO em 2010 está incompleta, pois a toxicidade aguda via oral em ratos é menor do que o verdadeiro risco para humanos (DAWSON et. al., 2010). Além disso, o PQ foi responsável por milhares de intoxicações, com as taxas de mortalidade humana mais altas documentadas. Com isso, o PAN optou por não incluir pesticidas da categoria II em sua lista de critérios de risco para toxicidade aguda. Desta forma, o PQ não se encontra incluído na Classe Ia (extremamente perigosos) e Classe Ib (altamente perigosos). Em adição, o PQ é classificado como “fatal se inalado”, com nomenclatura H330, de acordo com a GHS (PAN, 2019).

Tabela 3 - Esquema antigo do WHO de classificação geral de perigo tóxico agudo para substâncias.

Classe Toxicológica	LD ₅₀ para ratos (mg/kg por peso corporal)	
	Oral	
	Sólidos	Líquidos
Ia - Extremamente perigoso	5 ou menos	20 ou menos
Ib - Altamente perigoso	5-50	20-200
II - Moderadamente perigoso	50-500	200-2000
III - Levemente perigoso	Acima de 500	Acima de 2000

Fonte: Adaptado de WHO (2010).

Tabela 4 - Classificação geral de perigo tóxico agudo para substâncias do GHS.

Categorias	Critério de classificação	
	Oral (por peso corporal)	
	LD ₅₀ (mg/kg) ^a	Perigo
Categoria 1	<5	Fatal se ingerido
Categoria 2	5-50	Fatal se ingerido
Categoria 3	50-300	Tóxico se ingerido
Categoria 4	300-2000	Prejudicial se ingerido
Categoria 5	2000-5000	Pode ser prejudicial se ingerido

^a: Para dados orais, o rato é a espécie preferida, embora dados de outras espécies possam ser apropriados quando justificado cientificamente.

Fonte: Adaptado de WHO (2010).

Ainda, de acordo com o GHS, as informações sobre a segurança do produto químico e a classificação da toxicidade tanto do dicloreto de PQ quanto do íon PQ devem constar no *International Chemical Safety Cards* (ICSCs). Essas informações são apresentadas no quadro 2 abaixo (IPCS, 2012):

Quadro 2 - Classificação para rotulagem segundo GHS.

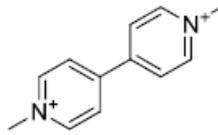
Mortal por inalação	Causa irritação ocular grave	 <p style="text-align: center;">PERIGO</p>
Tóxico por ingestão	Causa danos aos pulmões, rins, fígado e sistema cardiovascular	
Pode ser nocivo em contato com a pele	Pode causar irritação respiratória	
Causa irritação moderada à pele	Muito tóxico para os organismos aquáticos com efeitos duradouros	

Fonte: Adaptado de IPCS (2012).

O banco de dados da União Europeia, não aprova o herbicida PQ em seu território (EU, 2020). No Brasil, de acordo com a Portaria 3/1992 do MS (BRASIL, 1992), o PQ é classificado como um agrotóxico extremamente tóxico (Classe I).

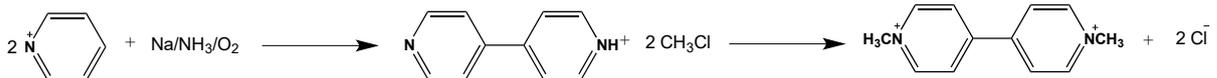
4.2.1. AVALIAÇÃO DO PERFIL QUÍMICO

O PQ é uma molécula pequena (Figura 1), pertencente ao grupo químico biperidílico, sendo derivado do hidreto de 4,4'-biperidino (PUBCHEM, 2020). Pode estar no formato de PQ^{+2} (íon PQ), tendo 2 substituintes N-metil localizados nas posições 1 e 1'. Comercialmente é vendido em formato de sal dicloreto, com nome químico 1,1'-dimetil-4,4'-biperidino-dicloreto. A fórmula molecular para o PQ^{+2} é $C_{12}H_{14}N_2^{+2}$ (PUBCHEM, 2020). Seus sinônimos podem ser 1,1'-dimetil-4,4'-biperidino cátion; 4,4'-biperidino, 1,1'-dimetil-; dication paraquate; íon paraquate; N,N'-dimetil-4,4'-biperidino; dimetil viológeno; dication metil viológeno; 1,1'-dimetil-4,4'-biperidino. Os sinônimos para o seu sal estão inclusos o dicloreto de metil viológeno; dicloreto de paraquate; dicloreto de N,N'-dimetil-4,4'-biperidino (CAS, 2020).

Figura 1 - Estrutura química do íon paraquate.

Fonte: A própria autora (2020).

O composto é considerado um cátion de amônio quaternário, por ser formado por dois anéis de piridina ligados entre si. Possui em sua estrutura duas cargas positivas $[NR_4]^+$, o qual o R é um grupo alquil ou aril. São constantemente carregados, independentemente do pH do meio em solução (CAMEO, 2020). Uma das formas de produção do PQ é por quartenização direta de 4,4'-bipiridil com excesso de cloreto de metila ou sulfato de dimetil em água para obter o dicloreto de PQ (Figura 2), através do acoplamento do anel de piridina em presença de sódio em amônia anidra (HALEY, 1979; PUBCHEM, 2020). Desta forma, o radical metil é acoplado nos dois núcleos do nitrogênio em cada anel de piridina. O nome PQ é derivado da localização do grupamento N quaternário substituído, na posição *para* do anel aromático (OLIVEIRA et. al., 2008). O número de registro do PQ^{+2} de acordo com a CAS é 4685-14-7 e, para seu sal, o dicloreto de PQ, o número de registro é o 1910-42-5 (CAS, 2020).

Figura 2 - Síntese do paraquate.

Fonte: Adaptado de Oliveira et. al. (2008).

De acordo com Oliveira et. al. (2008), o PQ é encontrado em soluções concentradas de 10% a 30%, com 0,05% a 0,2% de PQ^{+2} . Os solventes adicionados nas formulações podem afetar as propriedades físicas e toxicológicas (IPSC, 2012). Geralmente é adicionado substâncias que provocam forte odor e êmese quando ingerido. É comercializado com cor azul/verde escuro (OLIVEIRA et. al., 2008).

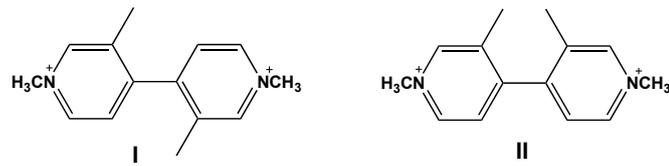
É descrito na literatura como sólido cristalino amarelo (para produtos técnicos), branco para sais puros, ou pó higroscópico, incolor. Possui peso molecular de 186,2 g/mol para o PQ^{+2} e 257,2 g/mol para o dicloreto de PQ (representado por 0,724 g do íon PQ para 1 g de dicloreto de PQ) e densidade 1,24 g/cm³ (PUBCHEM, 2020; OLIVEIRA et.al., 2008).

Apresenta alta solubilidade em água, 700 g/L em 20°C; quase totalmente insolúvel em solventes orgânicos (típico de grupos biperidil de produtos químicos) (OLIVEIRA et.al., 2008; DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003; EISLER, 1990). É hidrolisado por álcalis e possui estabilidade preservada em soluções ácidas ou neutras. Em formulações líquidas o pH se mantém entre 6,5 - 7,0, além de ser estável em temperaturas acima do ambiente (CAMEO, 2020; OLIVEIRA et. al., 2008; IPSC, 1989; PUBCHEM, 2020). Entretanto, tem incompatibilidade com agentes tensoativos aniônicos, oxidantes fortes e agentes redutores, como metais alcalino/ativo e organometálicos, grupo que ocasiona corrosividade quando em contato (CAMEO, 2020; OLIVEIRA et. al., 2008). A sua decomposição começa em 175°C - 180°C (347°F - 356° F), com ponto de fusão acima de 400°C. A partir deste ponto, produz fumaça tóxica de óxidos nítricos. Se exposto à raios-ultravioleta, também ocorre decomposição. O PQ apresenta alta polaridade e hidrofiliçidade devido à sua capacidade de ionização ($pK_a < 2$). Essa característica polar é reforçada pelo seu log de P teórico que é 1,7. Não é explosivo ou inflamável (DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003; IPSC, 1989; OLIVEIRA; CONSTANTIN; INOUE, 2011; PUBCHEM, 2020).

4.2.1.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL

Composta pelo grupo biperidílico, a molécula do PQ tem como propriedade a capacidade de retransmitir elétrons (Calderbank A., Pestic. Chem., 1972, pág 29 apud KLEIER; WEEKS, 1986), partindo de interações de ressonância entre os dois anéis aromáticos. Possui estrutura planar (Figura 4) e, quando reduzida completamente a PQ^{+2} , atinge sua conformação mais estável, de forma que, para evitar a perda de conjugação entre os anéis, a repulsão estérica entre os orto-hidrogênios (que representam um estado de transição para rotação sobre o inter-anel) é diminuída em relação à esta estrutura. Quando a molécula de PQ é reduzida, a geometria permanece inalterada e independente da torção entre os anéis. Os autores Kleier e Weeks (1986) realizaram em seus estudos, cálculos de estrutura eletrônica em 2,2'-dimetil-PQ, que revelaram a preferência do PQ^{+2} por uma conformação ortogonal. A energia atribuída a rotação para a conformação ortogonal é com barreiras de 60 e >170 kcal mol⁻¹, para estados de transição S-Trans (I) e S-Cis (II) (Figura 3). O potencial de torção pode ser modificado se houver a substituição de grupos volumosos nas posições 2 e 2'.

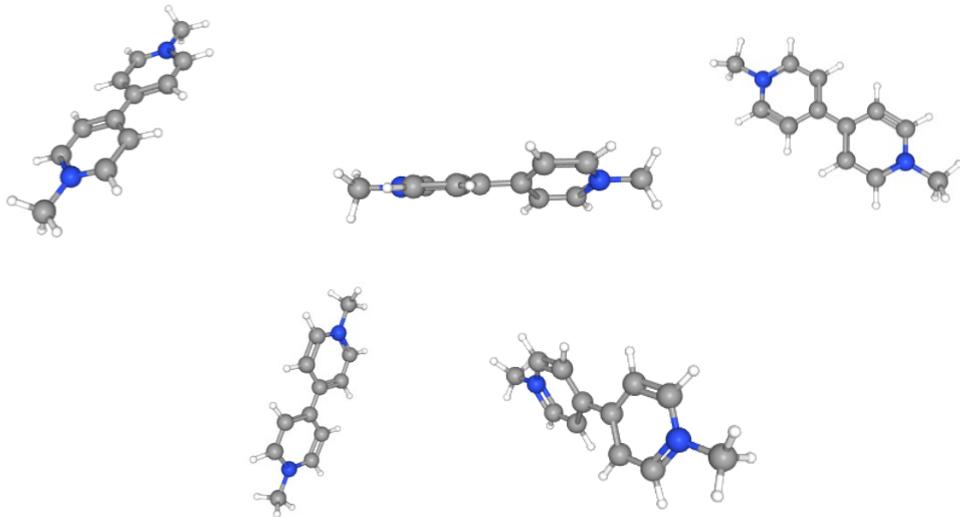
Figura 3 - Estados de transição S-Trans (I) e S-Cis (II) do paraquate.



Fonte: Adaptado de Kleier; Weeks (1986).

A eficácia do PQ pode ser atribuída à mudança conformacional após a redução, relacionada à concentração de PQ^{+2} , que é responsável pela alta eficiência como inibidor do fotossistema I nas plantas. Além disso, os análogos do PQ os quais possuem configuração planar, já foram descritos na literatura relacionados à alta atividade (OLIVEIRA et. al, 2008; Calderbank A., Seventh British Weed Control Conference, British Weed Control Council, 1964 pág 312 apud KLEIER; WEEKS, 1986).

Figura 4 - Representação em 3D de diferentes conformações do íon paraquate.



Fonte: PUBCHEM (2020).

4.2.2. AVALIAÇÃO DO PERFIL TOXICOLÓGICO

4.2.2.1. FASES DA TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA: ABSORÇÃO E CONSEQUÊNCIAS, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E REAÇÕES QUÍMICAS E EXCREÇÃO

A toxicidade do componente PQ varia de acordo com a via de administração. Exerce função tóxica através da via oral, via inalatória, via ocular, via parenteral ou via dérmica. A ingestão de PQ está relacionada a diversas manifestações clínicas que levam a sensação de queimação na boca e garganta, seguido por irritação do TGI que resulta em dor abdominal, perda de apetite, náusea e vômito (SUNTRES, 2002). Intoxicação pela derme é considerada rara, porém dependendo do tamanho da lesão cutânea provocada pelo PQ, a sua absorção pode aumentar muito. O contato direto com a pele causa queimadura e dermatite (SUNTRES, 2002; WHO/IPCS, 1991). A permeabilidade do PQ na pele é consideravelmente pequena quando não lesionada e pode provocar casos de intoxicação grave e morte (LIN et. al., 2003; WESSELING et. al, 2001). A rota parenteral é caracterizada por injeção de PQ na parte subcutânea, intravenosa e intraperitoneal e os casos de toxicidade sistêmica são raros (IPCS, 1989). Exposições oculares podem ocasionar inflamação e queimadura da conjuntiva, com possibilidade de dano nas camadas superficiais e perda de epitélio da córnea. O contato com a via inalatória pode desencadear cefaleia, tosse, irritação nasal e epistaxe. Em ambientes abertos, não ocorre toxicidade sistêmica significativa, pois as gotas de spray do PQ são grandes e não são devidamente absorvidas pela via nasal. Caso haja contato frequente e em local fechado, pode provocar sangramento nasal e estar relacionada com doença pulmonar fatal (SUNTRES, 2002).

Analisando a estrutura química, o PQ^{+2} não possui doador e receptor de ligação de hidrogênio, bem como o coeficiente de partição ($\log P$, um parâmetro usado como medida quantitativa da lipofilicidade de compostos) é <5 ($\log P$ calculado é 1,7). A absorção é prejudicada devido ao baixo valor do $\log P$ (PUBCHEM, 2020). Durante um período de 1 a 6 horas, o PQ não é bem absorvido pelo estômago e intestino delgado (KONDER; STEFFEN, 1979). Segundo Sung-Chul Yoon (2009), o órgão que mais absorve o componente é o jejuno (17,6% de absorção). Alguns outros estudos corroboram as análises realizadas por estes autores, que indicam que a absorção pela mucosa do TGI é pobre (5% a 10% da quantidade ingerida), com a maior parte sendo excretada de forma inalterada pelas fezes. A via digestiva representa a mais importante forma de exposição e, mesmo a ingestão de pequenas quantidades, o PQ se acumula nos pulmões, resultando na Síndrome do desconforto respiratório agudo, um quadro severo e irreversível que geralmente é fatal (PUBCHEM, 2020; WHO/IPCS, 1991).

Em exposição aguda por ingestão do herbicida, a lesão pulmonar caracteriza-se por apresentar duas fases bem distintas: uma fase destrutiva e outra proliferativa (SUNTRES,

2002). A primeira fase desenvolvida após os primeiros dias depois da ingestão de PQ é conhecida como fase destrutiva precoce, onde se inicia com uma alveolite aguda, caracterizado por perda de células pneumócitos tipo I e tipo II alveolares, Células Clara (provocam danos locais quando ativam compostos para metabólitos mais tóxicos), capilares pulmonares e necrose de células bronquiolares terminais. A fase seguinte, é chamada proliferativa, caracterizada pela perda da integridade da parede alveolar, ativação da cascata de inflamação e consequente proliferação de fibroblastos e colágeno, que são depositados no interstício e espaços alveolares, resultando em fibrose e edema pulmonar. Esta última fase ocorre em média a partir do décimo dia da intoxicação. Estes efeitos pulmonares se devem a indução de estresse oxidativo devido a formação de EROs, através do ciclo redox do PQ. A fibrose pode desencadear a morte por hipóxia, decorrente de prejuízos nas trocas gasosas (BAER, 2020; OLIVEIRA et. al., 2008; POND, 1990; SMITH, 1985). Entre as alterações funcionais no miocárdio, ocorrem o estresse oxidativo, anormalidades no eletrocardiograma, inflamação do miocárdio, apoptose e estresse do retículo endoplasmático, sendo a supressão da contratilidade miocárdica o principal efeito miocárdico da exposição ao PQ (GEORGIADIS et.al., 2018; WANG et. al., 2014; GE et. al., 2010).

Buckley, Meredith e Vale (1987) propuseram uma classificação para as manifestações sistêmicas da intoxicação por PQ em três grupos:

1. Intoxicação leve para absorção de até 20 mg/Kg de PQ com sintomas do TGI e são reversíveis;
2. Intoxicação severa para absorção de 20-40 mg/Kg com lesões cáusticas no TGI, insuficiência renal aguda e fibrose pulmonar progressiva;
3. Intoxicação fulminante para absorção maior do que 40 mg/Kg com falência de múltiplos órgãos e a consequente morte.

Apesar da baixa absorção quando ingerido, experimentos *in vivo* e *in vitro* mostram que o PQ é rapidamente distribuído na maioria de órgãos e tecidos pela corrente sanguínea, com preferência para pulmões, fígado, rins e músculos. Causa importante intoxicação, independentemente da sua via de absorção (BUCKLEY; GAWARAMMANA, 2011; PAN, 2006; PUBCHEM, 2020). O PQ não se liga às proteínas plasmáticas e, logo após a administração, há uma alta concentração em órgãos como fígado e rins, que decai com o passar das horas (CHOI et.al., 2008). O pulmão é um tecido que mantém o PQ retido, pois

acumula a substância em concentrações mais altas devido à sua difusão pelo órgão e absorção do PQ pelos pneumócitos tipo I e tipo II (HOUZÉ et.al., 1990; LOCK; WILKS, 2010; PUBCHEM, 2020; WHO/IPCS, 1991). De acordo com Conning e outros autores (1969), após 48h da administração de PQ, embora traços podem ser encontrados na urina por um período maior, não foi evidenciado concentrações elevadas do componente em qualquer órgão em específico, pois as quantidade de PQ circulante foi próximo ou inferior do limite de detecção química. Houzé et. al. (1990), explicou em seu estudo, que o PQ foi armazenado também em órgãos com característica lipofílica, como o cérebro. Dependendo do tamanho da massa muscular, pode tornar-se um depósito de PQ por semanas ou meses, o que o explicaria a longa permanência da substância no plasma e na urina. O autor Naylor et. al. (1995) corrobora este efeito ao demonstrar que há a permanência de PQ no cérebro após 24h de administração sistêmica, mas que é associado ao sistema circulatório cerebral e que depende das quantidades de sangue que tem a região, podendo ou não atravessar a BHE. Outros autores também já afirmavam a teoria que o PQ causa danos cerebrais em intoxicações agudas, mas, que também pode estar relacionado as manipulações terapêuticas ou artefatos ao combater a intoxicação (GRANT; LANT; PARKINSON, 1980). Estudos mais recentes referentes à exposição crônica, afirmam que o PQ pode atravessar a BHE por meio de um sistema de transportadores de aminoácidos neutros (LAT) (SHIMIZU et.al., 2001).

A distribuição do PQ no organismo ocorre de forma lenta, cerca de 30h a 40h e o volume de distribuição é de 1,2 L/kg - 1,6 L/kg (ZUCOLOTO et. al., 2017). O pico de concentração plasmática, após ingestão é de 2h a 4h (HOUZÉ et. al., 1990; PROUDFOOT et. al., 1979) e os tempos de meia-vida inicial e final são 5h e 84h, respectivamente.

A biodisponibilidade e eliminação são determinados pelos efeitos tóxicos causados pelo PQ na fase da distribuição (BUCKLEY; GAWARAMMANA, 2011). Devido à toxicidade hepática e intestinal em doses mais altas, a biodisponibilidade aumenta. Em intoxicações graves onde há o comprometimento dos rins, a depuração renal diminui depois de poucas horas e a concentração plasmática e tecidual é mais bem observada. Assim, o PQ é distribuído nos compartimentos mais profundos e é eliminado pelos rins por dias e/ou semanas (CARTAGENA et. al., 2018; HOUZE, 1990).

É relatado uma variedade de doses letais, umas em PQ^{+2} e outras em dicloreto de PQ (PAN, 2011). A dose letal mais baixa encontrada na literatura foi de 17 mg/kg (WESSELIN et. al., 2001). Embora ocorra mortes em baixas doses como 1 mL, a dose letal estimada é de 15 mL a 20 mL de solução a 20% ingerida, o qual traduz em um LD_{50} de aproximadamente 3

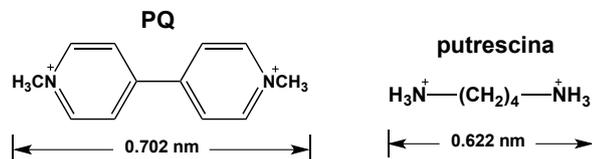
mg/mL - 5 mg/mL no ser humano. Esta dose pode levar à morte em poucas horas ou alguns dias (BRASIL, 2016; OLIVEIRA et.al., 2008; DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003; POND, 1990; ROBERTS, 2013; SCHMITT et. al., 2006).

Ao longo dos últimos 60 anos, muitos trabalhos *in vitro* e *in vivo* foram realizados para tentar estabelecer a nível bioquímico a toxicidade do PQ através de sua função oxidante. Os estudos atuais nos mostram, em sua grande maioria, a abordagem e conclusões que autores do século passado afirmaram diante deste mecanismo, que apoiam a ideia de que o PQ age recorrente ao ciclo redox tanto no citosol quanto nas mitocôndrias e que levam ao estresse oxidativo.

Em nenhum outro órgão o PQ se comporta de maneira que dependa do tempo em que está no organismo para a concentração aumentar gradativamente. Este processo ocorre somente nos pulmões, pois é o órgão que tem a capacidade de abrigar grande quantidade de elétrons e oxigênio, auxiliando no processo do ciclo redox. A seletividade do PQ e seu transporte para os pneumócitos tipo I e tipo II das células alveolares, deve-se à dependência de energia, mediado por um processo que demonstrou acumular diaminas e poliaminas endógenas localizada no epitélio alveolar e nas células Clara.

O PQ apresenta semelhança estrutural com as aminas endógenas, portanto, competem entre si pela ligação ao epitélio alveolar. Para que ocorra essa ligação, ambos parecem necessitar da estrutura de dois átomos de nitrogênio quaternário com carga positiva separados por uma distância de aproximadamente 0,6 - 0,7 nm (Figura 5) (LOCK; WILKS, 2010; POND, 1990; SUNTRES, 2002).

Figura 5 - Estrutura do paraquate e putrescina, mostrando a distância entre os dois átomos de hidrogênio.



Fonte: Adaptado de Lock; Wilks (2010).

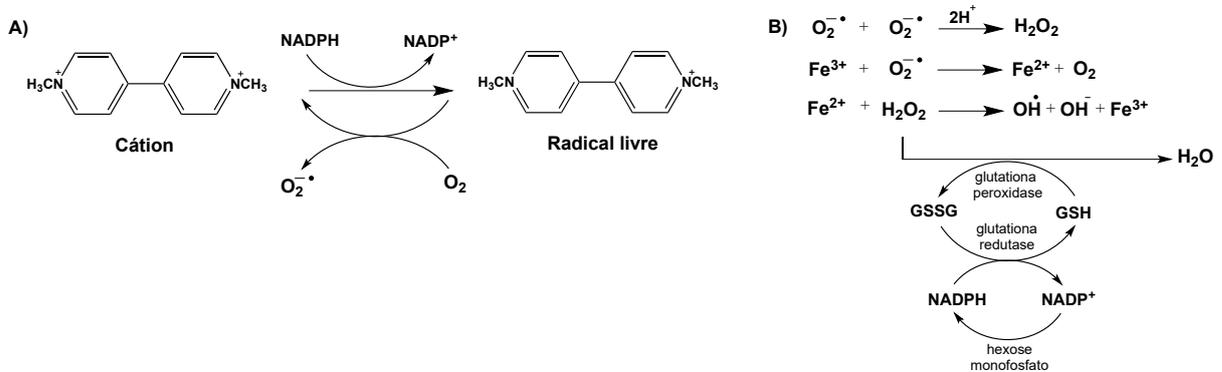
Gage (1968) foi primeiro autor que relatou que, sob condições sem oxigênio, o fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH), sendo um doador de elétrons, junto à flavoproteína, poderia reduzir o PQ do seu cátion (PQ²⁺) para o radical estável (PQ⁺), ou seja, ocasionaria somente uma redução de elétron do cátion para formar um radical livre

(GUPTA, 2019; LOCK; WILKS, 2010; POND, 1990). Com a presença de oxigênio, este radical pode ser oxidado novamente até que o NADPH seja totalmente consumido. Nesta etapa, o PQ funciona como um aceptor de outro elétron e provoca reações de transferência de elétrons. Este consumo é cada vez mais evidenciado, visto que com a administração de PQ, há um aumento da demanda de NADPH no ciclo redox e um alto nível de atividade de enzimas derivadas de pentoses no pulmão, causando maior toxicidade (BUS; GIBSON, 1984; SUNTRES, 2002). Por isso, não se deve administrar oxigênio no atendimento inicial em pacientes intoxicados com PQ (DOMINGOS; PRATA; SERRA, 2003; POND, 1990). Na presença de oxigênio, o radical livre PQ^+ transforma-se em seu cátion e reduz o oxigênio em um radical superóxido $O_2^{\cdot-}$ ou O_2^- (POND, 1990), como demonstrado na Figura 6 (A).

A superóxido dismutase é uma enzima da família das metaloenzimas à qual é responsável pela catálise de dois radicais superóxidos (O_2^-) em peróxido de hidrogênio (H_2O_2) no fígado, pulmão e rins. A metalotioneína é uma proteína não enzimática que contém o grupamento tiol em sua estrutura, possuindo atividade protetora frente ao estresse oxidativo. Se liga a metais de zinco e cobre e os regula, sendo doado para as metaloenzimas. Tem efeito protetor na detoxificação dos radicais OH. Animais deficientes em metalotioneína demonstraram que eram mais suscetíveis à toxicidade do PQ (LOCK; WILKS, 2010).

A glutatona peroxidase evita a toxicidade durante todo o processo. O H_2O_2 gerado pela reação da enzima peróxido dismutase, pode posteriormente ser detoxificado pela ação da glutatona peroxidase, que o reduz à H_2O . Esta reação necessita de cofatores essenciais, como a presença de glutatona e selênio (LOCK; WILKS, 2010). O H_2O_2 também pode ser detoxificado pela ação da enzima catalase. A detoxificação de peróxidos é extremamente importante, uma vez que o H_2O_2 pode participar da reação de Fenton na presença de íons Fe^{2+} , gerando o radical hidroxila (OH), que é mais tóxico e mais reativo que as demais EROs. Entretanto, o metabolismo do H_2O_2 pode ser modificado pelo aumento da concentração intracelular de superóxido dismutase a partir da adição de dois elétrons pela via catalase e glutatona peroxidase (BUS; GIBSON, 1984; FERREIRA; MATSUBARA, 1997). A cascata de reações é demonstrada na Figura 6 (B):

Figura 6 - Mecanismo de toxicidade do paraquate. (A) Ciclo redox do paraquate. (B) Formação do radical ânion superóxido e detoxificação do peróxido de hidrogênio.



Fonte: Adaptado de Lock; Wilks (2010).

As reações induzidas pela presença do PQ no organismo referem-se a reações consequentes dos radicais livres produzidos neste processo. Entre eles, pode-se incluir aqueles relacionados à produção de fatores posteriores ao ciclo redox, como por exemplo a danos oxidativos em macromoléculas, redução de oxigênio em $\text{O}_2^{\cdot -}$, H_2O_2 e OH^{\cdot} , fatores relacionados a íons metálicos (oxidases, peroxidases, oxigenases) ou em mitocôndrias e microsomas, quando ocorre a transferência de elétrons para a forma oxidada do exógeno; peroxidação lipídica; oxidação do NADPH (LOCK; WILKS, 2010; ROTILIO et. al., 1985). Dentre os principais provocadores dos danos referentes a toxicidade mitocondrial, estão a geração de radicais livres, redução do PQ e a peroxidação lipídica. Consideradas como uma fonte de EROs, as mitocôndrias participam do processo de peroxidação lipídica através do radical superóxido, que atacam lipídios poliinsaturados associados às membranas celulares, onde convertem em radicais reativos por hidroperóxidos lipídicos e, necessitando do íon ferro para tal efeito. A glutathione peroxidase é uma enzima composta por selênio e que, na deficiência deste elemento ou de glutathione reductase ou excesso de hidroperóxidos lipídicos, a produção de radicais livres de lipídios é maior. Caso ocorra a deficiência de metais de transição (como ferro e zinco), os hidroperóxidos lipídicos decompõem-se em radicais livres, ocasionando maior peroxidação de lipídios poliinsaturados. Esta ação pode ser retardada pela vitamina E. As consequências desta cascata de reações são as alterações das funções e estruturas celulares básicas como a permeabilidade das membranas, menor tempo de vida de mitocôndrias e seus componentes diminuídos (FERREIRA; MATSUBARA, 1997; LOCK; WILKS, 2010; MOHAMMADI-BARDBORI; GHAZI-KHANSARI, 2008).

A ingestão por PQ também é capaz de inibir a proliferação de células T e B do sistema imunológico. Porém, é difícil identificar se a inflamação é decorrente da formação de

EROs ou devido ao seu antagonismo pelo receptor de glicocorticóide (HASSUNEH et.al., 2012; VRZAL et. al., 2015). A nível molecular, tanto para o citocromo P450 3A4 (CYP3A4), quanto para o citocromo P450 1A2 (CYP1A2); ambas isoformas responsáveis pela metabolização oxidativa de xenobióticos e biotransformação de substâncias endógenas (LU et. al., 2019; MCGRAW et. al., 2019; CASCORBI; WERK, 2014); o PQ demonstrou não induzir e/ou diminuir os níveis basais. O PQ pode ser considerado um antagonista do receptor de glicocorticóide nas células de hepatócitos em humanos, mas que provavelmente não é relacionado com o metabolismo. De qualquer forma, isto explicaria o motivo pelo qual medicamentos são utilizados com este mecanismo de ação para fibrose pulmonar induzida por PQ (VRZAL et. al., 2015).

Apesar dos rins serem intensamente atingidos em intoxicações por PQ, a lesão renal aguda é raramente a principal causa de mortes em pacientes (LOCK; WILKS, 2010). O aumento dos níveis de biomarcadores renais quando testados é devido a alguns efeitos morfológicos e funcionais causados por esta intoxicação. Diversos estudos foram realizados utilizando biomarcadores de lesão renal, como cistatina-C, β 2-microglobulina, albumina urinária, lipocalina e, foi identificado que houve o aumento significativo em função da gravidade da lesão renal (GIL et. al., 2009; WUNNAPUK et.al., 2013). Os níveis de creatinina e cistatina C aumentam após a exposição ao PQ (ROBERT et. al., 2011; KIM et. al., 2009).

O PQ é excretado quase que em sua forma intacta, com cerca de 90% a 98% eliminados pela urina após administração oral (GUPTA, 2019; LOCK; WILKS, 2010). CHAN et. al. (1998), afirma em seus estudos com animais que esta eliminação é feita por um sistema de transporte ativo de cátion, dependente de concentração, onde houve maior excreção do PQ do que a filtração glomerular pelas células dos túbulos distais. LOCK e WILKS (2010) afirmam que o tempo de meia-vida do PQ não somente é dependente da função renal do paciente, mas também do período gradual de liberação na corrente sanguínea e nos tecidos extravasculares (CHAN et.al., 1998). Ocorre então a necrose das células tubulares a qual gera o declínio da taxa de filtração glomerular. A excreção de PQ ocorre nas primeiras horas e em grande quantidade devido ao melhor clearance (depuração renal) de PQ, sendo excretado ativamente pelos túbulos renais (HOUZÉ et.al., 1990).

Os efeitos tóxicos do PQ na filtração glomerular, rabdomiólise, aumento da produção de creatina e creatinina para produzir mais ATP para responder ao estresse oxidativo, foram vistos pela primeira vez nos estudos de Beebejauw (1971) e Vaziri et.al. (1979) e,

posteriormente Aitken (1994), Mohamed et.al. (2015) que corroboraram as teorias (SUKHANG et. al., 2019). Além disso, um estudo realizado em 2019 na China, mostrou que a exposição ativa a via de sinalização TLR3 e aumenta a sua expressão, aumentando a inflamação através do NF- κ B (factor nuclear kappa B) e morte celular nos tecidos renais. Este processo resulta na lesão renal aguda (HU et.al., 2019). Outros estudos realizados *in vivo* mostraram que houve degeneração segmentar e necrose das células epiteliais renais proximais, espessamento da membrana basal e necrose parcial das células epiteliais dos túbulos distais e proximais coletores e Alça de Henle.

O PQ pode estimular o fluxo sanguíneo renal, o declínio gradual na taxa de filtração glomerular e no plasma renal 30 a 50 minutos após sua administração, sugerindo que o aumento do fluxo sanguíneo é apenas um fenômeno precoce e que mais tarde eventos representam nefrotoxicidade. Entretanto, outros dois estudos mostram que o PQ produz nefrotoxicidade reduzindo o fluxo sanguíneo renal. A administração oral do PQ pode causar diurese e consequente depleção do volume de líquido extracelular, aumento de ureia na concentração plasmática, albuminúria e glicosúria. Entretanto, há diminuição de sódio, potássio nas concentrações plasmáticas (LOCK; WILS, 2010).

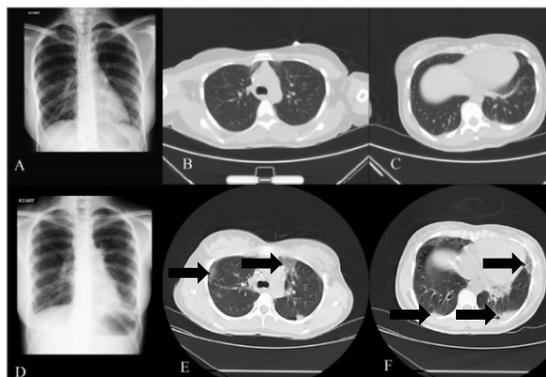
4.2.2.2. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O monitoramento da concentração de PQ no organismo para diagnóstico é uma ferramenta muito difundida no meio acadêmico e clínico para evitar futuras complicações frente à intoxicação aguda e, pode ser como um guia terapêutico para o tratamento dependendo de seu valor. Técnicas de baixo custo e técnicas sofisticadas são desenvolvidas para medir a concentração de PQ, a fim de detectar melhores prognósticos para os pacientes e tentar reduzir a mortalidade (LANARO, 2011).

A anamnese é um procedimento de extrema importância. A formulação do produto, sendo diluída ou não, o tempo em que a pessoa fez a ingestão, a quantidade, se houve alguma refeição, vômitos e, os testes na rotina hospitalar auxiliam para o diagnóstico inicial (SCHMITT et.al., 2006). O exame físico é feito pela radiografia de tórax e a visualização do favo de mel é a principal característica do parênquima pulmonar após 4 semanas da ingestão, embora também possa ser apresentado normalmente (OLIVEIRA et.al., 2008). A Figura 7 apresenta o raio-X e a tomografia computadorizada dos pulmões de uma paciente que foi hospitalizada após ingestão de baixa quantidade de PQ e, neste caso, mesmo após três meses

da ingestão, a paciente permaneceu com tosse seca e dispneia leve ao esforço (DALFARDI; FALLAHIA, 2018). Contudo, em um outro caso de um homem de 22 anos que tentou suicídio ingerindo PQ, foi internado somente após o 5º dia de ingestão e realizado o protocolo de tratamento padrão. O raio-X apresentava infiltrado alveolar localizado, além de opacidades pulmonares, pneumomediastino, pneumotórax e enfisema subcutâneo. Após a alta, não apresentava queixas, exceto dispneia após esforço físico intenso. A tomografia computadorizada após 4 meses mostrava com reversão parcial dos achados clínicos (NEVES et.al., 2010). A análise de lesões orais, cutâneas e nas mucosas do TGI indica o prognóstico da intoxicação. A gasometria arterial seriada e o índice respiratório também são alternativas que podem ser realizadas juntamente com os exames físicos (OLIVEIRA et.al., 2008; SCHMITT et.al., 2006). Os exames laboratoriais podem ser aplicados (hemograma, função renal e hepática e eletrólitos) para um melhor diagnóstico (ROBERTS, 2011). O prolongamento do intervalo QTc é também usado para indicar a gravidade em relação ao risco e a mortalidade. O intervalo deve variar entre 0,34 s e 0,44 s. Entretanto, um estudo mostrou que entre os pacientes que não sobreviveram a intoxicação por PQ, tiveram valores que variaram de 0,32 s a 0,63 s, o qual contribuiu para o colapso cardiovascular (MD et.al., 2014).

Figura 7 - Raio-X de paciente (A) e tomografia computadorizada (B e C) depois de hospitalização imediata, sem achados significativos. O mesmo paciente em Raio-X (D) e tomografia computadorizada (E e F) três semanas depois da ingestão de paraquate. Há opacidade irregular nos pulmões, sugerindo fibrose (setas pretas).



Fonte: Fallahia; Dalfardi (2018).

Os métodos colorimétricos são amplamente utilizados na rotina hospitalar por serem rápidos e fáceis. Neste caso, é utilizado a urina, embora na toxicologia forense possa também analisar outros tecidos (OLIVEIRA et.al., 2008). Tendo visto que o PQ não sofre grandes mudanças em sua biotransformação, quantificá-lo no organismo é um processo capaz de estabelecer a atual situação do intoxicado. O PQ pode ser quantificado por um processo de

triagem, onde ocorre a reação de redução do ditionito de sódio 1% em meio alcalino, que resulta no íon radical azul, caso o resultado seja positivo para a intoxicação. A intensidade do azul mostra se a solução está mais ou menos concentrada, representando então, a maior ou menor concentração de PQ na urina do paciente (OLIVEIRA et.al., 2008; SCHMITT et.al., 2006). Em 2014, outro método foi desenvolvido para a extração de PQ em amostras urinárias em conjunto com HPLC/MS, utilizando a separação magnética ao invés de centrifugação ou filtração. O método demonstrou ser eficaz, baixo custo, preciso, com menor valor de LD e LOQ e tornou o pré-tratamento mais simples (RUAN et.al., 2014).

A eletroforese capilar feita sob medida com detecção de condutividade sem contato (C4D) foi a alternativa encontrada para a otimização do processo. Para isso, foi aplicada através de um instrumento portátil em pacientes em fluido oral, plasma e urina no Vietnã. Para testar a confiabilidade, o teste foi equiparado ao método de referência (HPLC-UV) (VU et.al., 2017). Em 2018, Di Wen e colaboradores desenvolveram um método usando extração por mancha de sangue seco (DBS) e subsequente análise UHPLC-HRMS (cromatografia líquida de alta pressão acoplada a espectrometria de massa de alta precisão). Foi validado por sua seletividade, limite de detecção, limite de quantificação, linearidade, precisão e exatidão, bem como o alto coeficiente de determinação.

Na literatura, os testes por cromatografia líquida por espectrometria de massa (LC MS/MS) (WUNNAPUK et.al., 2011), cromatografia gasosa por espectrofotometria de massa (GC/MS) (GAO et.al., 2013), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (mais empregados na região do UV) (HONG et.al., 2016) e eletroforese capilar (EC) são os que compõe o quadro de testes sendo estes quantitativos e/ou qualitativos. São usados também métodos imunológicos, como por exemplo: anticorpos monoclonais, ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) e imunoensaios com fluorescência, além de testes qualitativos como cromatografia em camada delgada (CCD) e métodos colorimétricos, o qual é utilizado mais comumente em emergências, considerados de triagem por serem mais rápidos e baratos. Entre as amostras, pode-se utilizar o plasma, soro, sangue e urina (SCHMITT et.al., 2006).

Entretanto, métodos por espectrofotometria derivada são caracterizados por serem o mais fáceis, baratos e práticos, com menores limite de detecção (LD) e limite de quantificação (LOQ), por aumentar o pico de PQ^+ e por eliminar interferentes (FELL; JARVIE; STEWART, 1981), apesar de outros autores informarem que a LC MS/MS é a técnica mais utilizada entre as instrumentais por ser mais seletiva e mais sensível (OLIVEIRA et.al., 2008). A maioria dos testes requerem muito tempo para o resultado, pois é necessária a separação em

colunas cromatográficas e as amostras requerem um pré-tratamento para a remoção de interferentes (RUAN et.al., 2014; USUI et.al., 2019). É possível relacionar a severidade e prognóstico do paciente com a quantidade de PQ no sangue e o tempo após a ingestão (HART et.al., 1984; PROUDFOOT et.al., 1979). Atualmente, diferentes métodos são capazes de minimizar este tempo para ajudar a entender a situação atual do paciente, como por exemplo: a técnica DESI (ionização por eletro pulverização por dessorção), DART (análise direta em tempo) e TD – ESI /MS (ionização por eletro pulverização por dessorção térmica/espectrometria de massa) e a técnica PESI (eletro pulverização por sonda), o qual elimina etapas e permite que a amostra seja ionizada e medida (USUI et.al., 2019). O estudo realizado por Usui e colaboradores (2019) combinou a técnica PESI com espectrometria de massa no soro para a quantificação de PQ e resultou em valores de quantificação em 18 s e torna um método fácil e rápido de manusear, sendo útil em ambientes médicos de emergência. Todavia, estas novas tecnologias possuem um alto custo e requer um amplo espaço para a instalação do equipamento. Além disso, torna-se difícil a determinação de múltiplos compostos-alvo.

Os sistemas computadorizados também contribuem para a eficácia e confiabilidade de resultados diagnósticos. Um estudo recente aplicou a técnica GEE, que é o conjunto entre máquina de aprendizado e a GC/MS, a fim de melhorar a precisão da identificação dos dados de pacientes previamente identificados pelo método mais clássico. Com altos valores de precisão, sensibilidade, especificidade e exploração de maiores espaços de busca, esta técnica faz uma seleção de recursos geradores de dados que afetam a realização de diagnósticos. A GEE é um novo método, candidato para melhorar a ação de diagnóstico por PQ e construir um modelo de classificação e identificação, através de uma característica ideal (ZHAO et.al., 2019).

Não há antagonistas específicos para inibir o PQ quando ocorre a intoxicação aguda. Por isso, diversos medicamentos são utilizados a fim de tentar modificar a toxicocinética e toxicodinâmica do produto após a ingestão. O tratamento de intoxicação por PQ é de suporte, prevenção da absorção, rápida excreção e deve ser iniciado o mais cedo possível. O tempo estimado para maior chance de recuperação, é de 5h-6h após a intoxicação. A monitorização deve ser minuciosa durante todo o tratamento. Embora não exista antídoto, alguns medicamentos podem ser administrados para evitar a evolução do quadro e o alívio dos sintomas do paciente, sendo eles: anti-inflamatórios, antioxidantes, laxantes, corticosteroides e imunossupressores, além de analgésicos se necessário (OLIVEIRA et.al., 2008; BAER, 2020; ROBERTS et.al., 2011; SERRA; DOMINGOS; PRATA, 2003; WHO/IPCS, 1991; XU;

LU, 2019). A prevenção da absorção é a fase mais importante e pelo PQ ter baixa biodisponibilidade e distribuição rápida, é ideal o atendimento dentro das primeiras horas (OLIVEIRA et.al., 2008; SCHMITT et.al., 2006). Outras terapias já foram estudadas, porém não apresentaram utilidade clínica, como a radioterapia pulmonar, desintoxicação extracorpórea prolongada, inalação de óxido nítrico, transplante de pulmão, medicina tradicional chinesa (CHENG; WEI; YEN, 2018). Com o intuito de modificar a toxicocinética e a toxicodinâmica do produto quando ingerido, ainda nenhum tratamento possui uma solução clínica comprovada (OLIVEIRA et.al., 2008).

A pulsoterapia com corticóides está entre as terapias mais bem aceitas, embora haja estudos que mostre que a terapia com metilprednisolona não seja significativa (TSAI et.al., 2009). Os corticoesteróides podem auxiliar na inflamação pulmonar e na diminuição da produção de EROs. O estudo de caso de Yu et.al. (2014), relata que após paciente fazer o desuso de glicocorticoides, seu quadro piorou e, após a retomada, houve melhora novamente, demonstrando a importância deste tratamento para a intoxicação por PQ. De 1997 a 2009, 1811 pacientes (alguns com comorbidades) que receberam 3 terapias combinadas de corticosteroides (metilprednisolona, ciclofosfamida e dexametasona), tiveram melhores benefícios de sobrevivência, demonstrando a importância do tratamento imunossupressor (WU et.al., 2014). No entanto, é importante permanecer atento aos efeitos adversos, pois podem interferir na análise da progressão do quadro. Por isso, é importante realizar uma boa interpretação dos resultados de hemograma, por exemplo, pois o mal prognóstico do PQ também pode ser relacionado ao aumento do tempo de protrombina no plasma (HU et.al., 2018).

Com o objetivo de encurtar os sintomas dos pacientes, os medicamentos usados têm como objetivo em sua maioria, o bloqueio da produção de EROs; a indução de aumento da glutathione peroxidase endógena e de antioxidantes naturais. Antioxidantes de baixo peso molecular contendo o grupamento tiol também são utilizados, como a metalotioneína, glutathione e N-acetilcisteína (NAC) (SUNTRES, 2002). Em seus experimentos *in vitro*, Hoffer e colaboradores (1995) sustentam a ideia de que o NAC diminui a toxicidade do PQ nas células alveolares tipo II em 50%. Mesmo que não tenha efeito direto de captação de PQ nas células, pode ter efeito positivo para o aumento de glutathione. A vitamina E e a vitamina C, atuam na cascata do ciclo redox e a falta deles pode provocar o agravamento dos danos pulmonares. Por isso, podem auxiliar no tratamento da intoxicação, eliminando os radicais livres de oxigênio. Seu poder antioxidante pode prevenir a peroxidação lipídica e evitando a

produção do ânion superóxido. Estimulante da glutathione peroxidase, ácidos graxos e quelantes de ferro também ganham espaço no auxílio do tratamento (SUNTRES, 2002). A enzima superóxido dismutase pode conferir proteção quando acelera a dismutação do superóxido, porém, seu uso no tratamento ainda é contestável, reproduzindo diversos resultados. Embora tais antioxidantes ainda não sejam tão efetivos quanto se gostaria, técnicas como o encapsulamento destes componentes em lipossomos, pode facilitar a entrada nas células e ajudar no aumento da permanência do tempo, favorecendo o efeito terapêutico. Não é recomendado o uso de oxigênio, por provocar a aceleração de EROs devido às suas reações químicas (XU; LU, 2019; OLIVEIRA et.al., 2008; SUNTRES, 2002). Anti-fibróticos também estão sendo estudados para tentar diminuir a fibrose pulmonar causada por intoxicação aguda de PQ. A talidomida foi estudada *in vivo* para este fim e teve resultado significativamente positivo, além da diminuição do edema pulmonar. Os fatores inflamatórios (citocinas) aumentam após a ingestão de PQ e, reduzem após a administração deste medicamento (LI et.al., 2015).

Pond et.al. (1993) em seu estudo com cães, já havia mencionado que a hemoperfusão com carvão era eficaz e autores mais atuais corroboram esta evidência (OLIVEIRA et.al., 2008). GAO et.al. (2017), acrescentou à esta conclusão de que, se associado com terapia prolongada com metilprednisolona após a pulsoterapia, haveria a diminuição de mortalidade em pacientes com grau de severidade moderado a grave. Uma revisão sistemática e metanálise foi estudada por Xu Y. e Lu Y. (2019) e concluíram que esta terapia é segura, pode reduzir a mortalidade, mas que isolada talvez não tenha o efeito esperado e não seja eficaz. Portanto, quando associada com hemopurificação, leva à recuperação dos pacientes em 3 a 6 semanas após a intoxicação, sugerindo que pode tratar a fibrose pulmonar. Em outro caso, um paciente que recebeu este tratamento, associado à N-acetilcisteína, dexametasona e hemodiálise, melhorou gradativamente até a alta hospitalar (NEVES et. al., 2010).

A indução de vômitos e a lavagem gástrica com substâncias adsorventes (carvão ativado e terras argilosas, sendo estas Terra de Fuller e/ou bentonite) também são alternativas plausíveis para a descontaminação estomacal e redução na absorção. O carvão ativado é uma boa alternativa, pois remove drogas com afinidade com moléculas hidrossolúveis e moléculas entre 100 e 40.000 Da, característico do PQ (HARBORD et.al., 2019). A lavagem gástrica pode ser perigosa se o paciente tiver feito ingestão de menos de 30mL e o carvão ativado deve ser administrado em menos de 1h após a ingestão (ROBERTS, 2011). Pode haver perda de eletrólitos e líquidos e, neste caso é ideal a reposição para ajudar no desequilíbrio

homeostático (OLIVEIRA et.al., 2008; SCHMITT et.al., 2006). Heylings e demais autores comprovaram em 2007, que o produto Gramoxone® adicionado alginato, pode diminuir a mortalidade de pacientes, caso ocorra a tentativa de suicídio. O componente é capaz de formar um gel no estômago e, retarda o processo de absorção e dissolução do PQ, tornando a solução viscosa. Além disso, o alginato protege a mucosa, conferindo maior resistência ao PQ e seus efeitos irritantes.

A diurese forçada pode ser usada de forma simples e rápida e a hemodiálise ou hemofiltração deve ser realizada quando o paciente desenvolve insuficiência renal aguda. A hemodiálise pode ser útil para casos onde há uma grande concentração de PQ no plasma (ROBERTS, 2011; SCHMITT et.al., 2006). Hu et.al. (2015), afirma que entre a diurese forçada, hemodiálise e hemoperfusão, este último é o método mais efetivo. Em dois anos de pesquisa e com 82 pacientes, este autor demonstra que a hemoperfusão está associada com a concentração inicial de PQ quando é começado o tratamento. Os pacientes que realizaram hemoperfusão dentro de 6h e que conseguiram diminuir de 6 $\mu\text{g/mL}$ para menos de 0,05 $\mu\text{g/mL}$, sobreviviam. Porém, mesmo com uma ampla quantidade de sugestões de tratamento, se o paciente fizer a ingestão de mais que 3 mg/mL , provavelmente virá a óbito (ROBERTS, 2011). Desta forma, a concentração do PQ e a rapidez do tratamento torna-se fatores determinantes para a tentar salvar vidas, já que a intoxicação aguda por PQ é considerada progressiva e fatal.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da chegada dos agrotóxicos no meio agrícola nos últimos 60 anos, os casos de intoxicação por ingestão em tentativa de suicídio aumentaram significativamente. Recorrente em ampla faixa etária e a não influência do gênero quando avaliado a nível mundial, o fator mais preponderante que determina a prevalência é o meio. A grande maioria dos acidentes ocorrem em zona rural, devido à facilidade de acesso aos agrotóxicos, facilidade de compra, uso ocupacional e a dificuldade de saúde mental positiva e estável.

A fim de tentar desvendar a toxicocinética e toxicodinâmica que agrotóxicos causam quando ingerido - mais comumente por tentativa de suicídio, milhares de estudos atuais *in vitro* e *in vivo*, baseiam-se nos primeiros estudos da década de 70, onde autores como Houzé e Proudfoot et.al. tiveram grande importância e nos ajudaram a estabelecer uma lógica coerente sobre o mecanismo de ação para descobertas futuras em relação ao diagnóstico e tratamento.

Estes estudos voltaram-se à ação do PQ, herbicida que provoca mortes em até 14 dias após a ingestão, fato que pode dar margem ao arrependimento para o desejado homicídio. Este herbicida é o agrotóxico chave quando se trata de casos de intoxicação por ingestão no Estado de Santa Catarina, o que evidencia um grande problema de saúde pública.

Apesar do número de tentativas de suicídio com agrotóxicos estarem caindo nos últimos anos com as proibições do uso na agricultura pelo mundo, mortes por ingestão ainda são recorrentes e estão longe do fim. A clínica do paciente, quando realizada a tentativa de suicídio, nos mostra que a ingestão de PQ agrava principalmente o sistema respiratório, além do sistema urinário e hepático. A baixa absorção do PQ quando ingerido, devido à sua estrutura molecular e seu baixo Log P, não se mostra ativamente necessária para o desenvolvimento das características principais clínicas. Baixas doses são suficientes para provocar efeitos drásticos, mas que em grande parte dos estudos apresentados, o que determina a gravidade dos sintomas e consequente óbito é a concentração de PQ no organismo e o tempo de ingestão, além do tratamento adequado ou não, que é empregado nas primeiras horas após o acidente.

Mesmo com as tecnologias mais avançadas, é difícil ter uma precisão das concentrações, pois é difícil encontrar publicações que informam se a concentração é do íon ou do sal. Além disso, grande parte dos estudos atuais costumam se basear em antigos estudos, sem grandes inovações. Entretanto, quando falamos em diagnóstico, métodos estão sendo desenvolvidos para uma melhor determinação de PQ no organismo, mesmo com poucos tratamentos realmente efetivos. Apesar dos milhares estudos encontrados, grande parte utiliza dados que foram descobertos há décadas e deixam claro que é necessário mais pesquisas, principalmente ao que tange o tratamento. Muito sabe-se sobre mecanismo de ação de drogas, mas, ainda falta uma chave para que o paciente intoxicado (e que, por muitas vezes se arrependa do ato, visto que pode levar alguns dias para o falecimento), possa se salvar sem sequelas.

Ao falar de Santa Catarina, é evidente que o PQ não é o agrotóxico mais usado para tentativa de suicídio para o período avaliado, porém, é o que mais leva a óbito. No levantamento de tentativas de suicídio realizado, é possível observar que houve um aumento crescente do total de casos dos anos de 2014 a 2018, com maior prevalência entre os homens e (63,44%). As mortes por PQ contabilizaram 47 em 93 tentativas de suicídio, mostrando que em metade dos casos confirmados, houve mortes (50,54%). Quando o paciente faz o uso, a chance de permanecer vivo é menor, pois é o agrotóxico mais reativo e tóxico entre os

listados, devido ao alto potencial da molécula em estimular EROs. Outro ponto que merece destaque é que em Santa Catarina, temos uma faixa etária ampla de pessoas que tentam suicídio com PQ, demonstrando que redes de apoio psicológico precisam ser estruturadas para atender a população como um todo e, de uma restrição maior de acesso aos herbicidas.

Estudos ao redor do mundo comprovam que ao proibir o herbicida de comercialização e uso na agricultura, casos de tentativa de suicídio e mortes por este motivo diminuiriam. Com a futura proibição do PQ no Brasil, em setembro de 2020, espera-se que os resultados e conclusões de outros países, possam se estender para o Brasil e que estes números diminuam.

REFERÊNCIAS

- AITKEN, R. G.; NORTHALL, H.; YORK, G. A.. High serum concentrations of paraquat increase apparent creatinine concentrations. **Annals of clinical biochemistry**, United Kingdom, p. 198-199, 31 mar 1994. Disponível em: [10.1177 / 000456329403100218](https://doi.org/10.1177/000456329403100218). Acesso em: 13 junho 2020.
- ALBERGONI, L., PELAEZ, V. Da Revolução Verde à agrobiotecnologia: Ruptura ou continuidade de paradigmas?. **Revista de Economia**, [s.l.], v. 33, n. 1, p.38-39, 6 ago. 2007. Universidade Federal do Paraná.
- ANDRADES, T.O., GANIMI R. N. Revolução Verde e a Apropriação Capitalista. Juiz de Fora, 2007. CES Revista, v.21.
- ARYA, V. et. al. Suicide by hanging is a priority for suicide prevention: method specific suicide in India (2001–2014). **Journal of Affective Disorders**, p. 1-9, out, ano 2019, 3 jul. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.005>. Acesso em: 15 junho 2020.
- BAER, K. N.. Respiratory. In: POPE, Carey N.; LIU, Jing. **An Introduction to Interdisciplinary Toxicology: From Molecules to Man**. [S.l.]: Academic Press, f. 644, 2020. cap. 14, p. 179-190. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04892-1>. Acesso em: 30 junho. 2020.
- BEEBEEJAW, A.R.; BEEVERS, G.; ROGERS, W. N.. Paraquat Poisoning - Prolonged Excretion. **Clinical Toxicology**, United States, p. 397-407, set 1971. Disponível em: [10.3109/15563657108990492](https://doi.org/10.3109/15563657108990492). Acesso em: 13 junho 2020.
- BOMBARDI, L. M. Agrotóxicos e agronegócio: arcaico e moderno se fundem no campo brasileiro. In: **Direitos humanos no Brasil 2012: relatório da Rede Social de Justiça e Direitos Humanos** [S.l: s.n.], 2012.
- BOUCAUD-MAITRE, D. et. al. Human exposure to banned pesticides reported to the French Poison Control Centers: 2012–2016. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, France, v. 69, p. 51-56, 30 mar 2019. Disponível em: [https://10.1016/j.etap.2019.03.017](https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.03.017). Acesso em: 15 junho 2020.
- BOWLES, Jr. Suicide in Western Samoa: an example of a suicide prevention program in a developing country. In: Diekstra RFW, et al., editors. **Preventative strategies of suicide**. Leiden: E J Brill; 1995. pp. 173–206
- BRADBERRY, S.M. et. al. Mechanisms of Toxicity, Clinical Features, and Management of Acute Chlorophenoxy Herbicide Poisoning: A Review. **Journal Of Toxicology: Clinical Toxicology**, [s.l.], v. 38, n. 2, p.111-122, jan. 2000. Informa UK Limited.
- BRASIL. **Decreto nº 4.074, de 4 de Janeiro de 2002**. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins,

e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 2002. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2002/D4074.htm. Acesso em: 10 maio 2020.

BRASIL. **Lei nº 7.802, de 11 de Julho de 1989**. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1989. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L7802.htm. Acesso em: 10 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Gerência Geral de Toxicologia. **Nota Técnica de Reavaliação Toxicológica do Ingrediente ativo Paraquate**. FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Pág 1-77. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/02.+Nota+Tecnica+Fiocruz+-+Paraquate.pdf/9b37ff45-2052-45c2-a6d7-387b81603b7d?version=1.0>. Acesso em: 11 maio 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Agrotóxicos na Ótica no Sistema Único de Saúde. **Relatório Nacional de Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos**. 2 v.: il. Brasília: DF, 2018. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relatorio_nacional_vigilancia_populacoes_expostas_agrotoxicos.pdf. Acesso em: 06 novembro 2019.

BRASIL. **Parecer técnico de reavaliação nº 08/GGTOX/Anvisa, de 13 de junho de 2016**: Analisa as contribuições à proposta de reavaliação do ingrediente ativo Paraquate subsidiada pelo Parecer Técnico de Reavaliação nº 01, de 2015/GGTOX/Anvisa, objeto da Consulta Pública nº 94, de 08 de outubro de 2015. Brasília, DF: ANVISA, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/05.3.+Parecer+08-2016+-+consolida%C3%A7%C3%A3o+contribui%C3%A7%C3%B5es+CP+94-2015.pdf/544e5bb1-022d-40ee-a86f-9e2e59c4235e?version=1.0>. Acesso em: 17 abril 2020.

BRASIL. **Parecer técnico de reavaliação nº 12/GGTOX/Anvisa, de 05 de outubro de 2016**: Propõe medidas transitórias de descontinuação do uso do Paraquate no país até sua proibição total. Brasília, DF: ANVISA, 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/08.+Parecer+12-2016+-+complementar+-+Paraquate.pdf/7a2f4f5c-90c1-4a7c-817a-83e1861ec16b>. Acesso em: 17 abril 2020.

BRASIL. **Portaria nº 03, de 16 de janeiro de 1992**. Diretrizes e Exigências referentes à autorização de registros, renovação de registro e e Extensão de uso de Produtos Agrotóxicos e afins. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1992. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs1/1992/prt0003_16_01_1992.html. Acesso em: 14 março 2020.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017**. Dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos. Brasília, DF: ANVISA, 2017. Disponível

em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2871639/RDC_177_2017_.pdf/399e71db-5efb-4b34-a344-9d7e66510bce. Acesso em: 14 março de 2020.

BRASIL. **Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 190, de 30 de novembro de 2017.** Altera a Resolução da Diretoria Colegiada nº 177, de 21 de setembro de 2017, que dispõe sobre a proibição do ingrediente ativo Paraquate em produtos agrotóxicos no país e sobre as medidas transitórias de mitigação de riscos. Brasília, DF: Ministério da Saúde. ANVISA, 2017. Diário Oficial da União. Disponível em http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/649195/do1-2017-12-01-resolucao-rdc-n-190-de-30-de-novembro-de-2017-649191. Acesso em: 14 março de 2020.

BUCKLEY, B.M.; MEREDITH, T.J; VALE, J. A.. Paraquat Poisoning: Clinical Features and Immediate General Management. **Human Toxicology**, United Kingdom, v. 6, p. 41-47, jan 1987. Disponível em: <https://10.1177/096032718700600107>. Acesso em: 14 junho 2020.

BUENDÍA, J. A.; CHAVARRIAGA, G. J.R.; ZULUAGA, A. F.. Social and economic variables related with Paraquat self-poisoning: an ecological study. **BMC Public Health**, p. 1-5, ano 2020, 27 Mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7099807/>. Acesso em: 15 junho 2020.

BUS, J. S.; GIBSON, J. E.. Paraquat: model for oxidant-initiated toxicity. *In*: W. LUCIER, George; E. R. HOOK, Gary. **Environmental Health Perspectives: Monograph on Pulmonary Toxicology**. Laboratory of Pulmonary Function and Toxicology National Institute of Environmental Health Sciences, United States, v. 55, 1984. cap. 3, p. 37-44. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=ZOmXOCAuq9sC&pg=PA39&lpg=PA39&dq=paraquat+flavoprotein&source=bl&ots=3Lb4Ca8nLz&sig=ACfU3U30bsbGwTBo88eWX-1nlCMSeIyzzg&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwiDnv6RrP_pAhXmGbkGHXKUAoMQ6AEwAHoECAgQAQ#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 13 junho 2020.

CALDERBANK A. in A. S. Tahori (Ed.), **Pestic. Chem.**, Proc. 2nd Int. Conf. Pestic. Chem., Vol. 5, Gordon and Breach, NY, 1972, p. 29.

CALDERBANK A., **Seventh British Weed Control Conference**, British Weed Control Council, London, 1(1964) 312.

CAMEO. Cameo Chemicals. Disponível em: <https://cameochemicals.noaa.gov/>. Acesso em: 20 março 2020.

CARNEIRO, F.F., et. al. (orgs.) **Dossiê Abrasco: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. Rio de Janeiro. Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio. Expressão Popular. 2015.

CARSON, R. L.. **Silent Spring (1962)**. 1. ed. São Paulo: Gaia, 2010. Disponível em: <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/fitossanidade/lapar/portugues-/primavera-silenciosa---rachel-carson.pdf>. Acesso em: 15 junho 2020

CARTAGENA, S. et. al. Fibrosis pulmonar aguda asociada a intoxicación por Paraquat: caso clínico. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 146, jul 2018. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000700938&lng=es&nrm=iso. Acesso em: 14 maio 2020.

CARVALHO, K.P. Casos confirmados de intoxicações exógenas por agrotóxicos: uma análise de registros ocorridos no Espírito Santo de 2007 a 2016. Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo. 2019.

COMMUM CHEMISTRY. A CAS Solution. Disponível em: <https://www.commonchemistry.org/>. Acesso em: 22 abril 2020.

CASCORBI, I.; WERK, A. N.. Functional gene variants of CYP3A4. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, Institute for Experimental and Clinical Pharmacology, University Hospital Schleswig Holstein Campus Kiel, Kiel, Germany, v. 3, n. 96, p. 340-348, 13 jun 2014. Disponível em: 10.1038/clpt.2014.129. Acesso em: 13 junho 2020.

CHAN, B. S. H. et. al. The Renal Excretory Mechanisms and the Role of Organic Cations in Modulating the Renal Handling of Paraquat. **Pharmacology & Therapeutics**, Australia, v. 79, n. 3, p. 193-203, 1998. Disponível em: 10.1016/s0163-7258(98)00015-1. Acesso em: 13 junho 2020.

CHENG, C.; WEI, T.; YEN, T. Y.. Point-of-care testing in the early diagnosis of acute pesticide intoxication: The example of paraquat. **Biomicrofluidics**, v. 12, 2018. Disponível em: 10.1063/1.5003848. Acesso em: 13 Jul. 2020.

CHOI, Y. et. al.. A case of paraquat intoxication caused by intravenous injection. **The American Journal of Emergency Medicine**, Seoul, Sout Korea, v. 26, n. 7, p. 836-836, set. 2008. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2007.12.016>. Acesso em: 21 abril 2020.

CONNING, D. M.; FLETCHER, K.; SWAN, A. A. B.. Paraquat and Related Bipyridyls. **British Medical Bulletin**, London, v. 25, p. 245-249. 1969. Disponível em: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a070712. Acesso em: 02 julho 2020.

DAWSON, A. H. et. al. Acute Human Lethal Toxicity of Agricultural Pesticides: A Prospective Cohort Study. **PloS Medicine**. London, 26 Out. 2010. Disponível em: 10.1371/journal.pmed.1000357. Acesso em: 14 maio 2020.

DIAS, A. P. et. al. **Agrotóxicos e Saúde**. Série Fiocruz - Documentos Institucionais - Coleção Saúde, Ambiente e Sustentabilidade. Fundação Oswaldo Cruz. Vol 2. Rio de Janeiro. 2018.

DJURFELDT, G.. Green Revolution. In: FERRANTI, Pasquale et. al. **Encyclopedia of Food Security and Sustainability**. 3. ed. Sweden: Elsevier, 2019, p. 147-151.

DOMINGOS, F.; PRATA, M. M.; SERRA, A.. Intoxicação por Paraquat: Serviço de Nefrologia. Hospital de Santa Maria. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 16, p. 25-32, 2003. Disponível em: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1141/793>. Acesso em: 17 março 2020.

EDDLESTON, M.. Poisoning by pesticides. In: **POISONUS Substances**. 3. Ed. [S.l]: Elsevier, v. 48, 2020, p. 214-217. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.12.019>. Acesso em: 15 junho 2020.

EISLER, R.. U.S. Fish and Wildlife Service Patuxent Wildlife Research Center (org.). Contaminant Hazard Reviews: Laurel, Maryland, 1990. 44 p. Disponível em: https://www.pwrc.usgs.gov/eisler/CHR_22_Paraquat.pdf. Acesso em: 04 março 2020.

EUROPEAN COMMISSION. **Paraquat**. Europe, 2020. Disponível em: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=1669>. Acesso em: 14 março 2020.

FAGUNDEZ, P.R.A. et. al. In: **AGROTÓXICOS**. A nossa saúde e o meio ambiente em questão - aspectos técnicos, jurídicos e éticos. Florianópolis. 2012. Vol III. Cap II, p. 73.

FALLAHIA, M. J.; DALFARDI, B.. Early lung fibrosis after accidental ingestion of paraquat herbicide. **Visual Journal of Emergency Medicine**. Iran, p. 66-67, ano 2018, 8 Set. 2018. Disponível em: <https://10.1016/j.visj.2018.09.008>. Acesso em: 30 junho 2020.

FAO. Food and Agriculture Organization. Hazard classifications. 2020. Disponível em: <http://www.fao.org/pesticide-registration-toolkit/information-sources/hazard-classifications/en/>. Acesso em: 08 abr. 2020.

FAO. Food and Agriculture Organization. Pesticide Registration Toolkit Decision Support System for Pesticide Registrars in Developing Countries. Identification of HHPs. 2020. Disponível em: <http://www.fao.org/pesticide-registration-toolkit/special-topics/highly-hazardous-pesticides-hhp/introduction/en/>. Acesso em: 08 abr. 2020.

FARIA, N. M. X.; FASSA, A. C. G.; MEUCCI, R. D.. Association between pesticide exposure and suicide rates in Brazil. **NeuroToxicology**, Pelotas, RS, Brazil, p. 355-362, 27 maio 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2014.05.003>. Acesso em: 15 junho 2020.

FELL, A. F.; JARVIE, D. R.; STEWART, M. J.. Analysis for paraquat by second- and fourth-derivative spectroscopy. **Clinical Chemistry**, v. 27, p. 286–292, 01 fev 1981. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/clinchem/27.2.286>. Acesso em: 13 junho 2020.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S.. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, Mar 1997. Disponível em: [10.1590/S0104-42301997000100014](https://doi.org/10.1590/S0104-42301997000100014). Acesso em: 13 junho 2020.

FLORES, A. V. et.al., **Organoclorados: um problema de saúde pública**. Ambiente & Sociedade – Vol. VII nº. 2 jul./dez. 2004.

FORTENBERRY, G. Z. et. al. Magnitude and characteristics of acute paraquat- and diquat-related illnesses in the US: 1998-2013. **Environmental Research**, n. 146, p. 191-199, abr 2016. Disponível em: [10.1016/j.envres.2016.01.003](https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.003). Acesso em: 13 Jul. 2020.

FUJII, T. et. al. The sites of electron donation of Photosystem I to methyl viologen. **Biochimica et Biophysica Acta**. Japan, p. 41-48, 1990. Disponível em: [https://10.1016/0005-2728\(90\)90213-N](https://10.1016/0005-2728(90)90213-N). Acesso em: 15 junho 2020.

GAGE, J.C.. The Action of Paraquat and Diquat on the Respiration of Liver Cell Fractions. **Biochemical Journal**. United States, p. 757-761, out, 1968. Disponível em: [10.1042/bj1090757](https://doi.org/10.1042/bj1090757). Acesso em: 13 junho 2020.

GAO, J. et. al. Prolonged Methylprednisolone Therapy After the Pulse Treatment for Patients with Moderate-To-Severe Paraquat Poisoning: A Retrospective Analysis. **Medicine**, China, v. 96, n. 25, 30 mai 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640126/>. Acesso em: 11 julho 2020.

GAO, L. et. al. Fast determination of paraquat in plasma and urine samples by solid-phase microextraction and gas chromatography–mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**. China, p. 136-140, jan, ano 2014, 20 nov. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023213005667>. Acesso em: 13 junho 2020.

GAWARAMMANA, I. B.; BUCKLEY, N. A.. Medical management of paraquat ingestion. **British Journal of Clinical Pharmacology**. Sri Lanka, p. 745-757. maio 2011. Disponível em: [10.1111/j.1365-2125.2011.04026.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.04026.x). Acesso em: 13 maio 2020.

GAWARAMMANA, I.; EDDLESTON, M.. Sri Lanka: Acute Poisoning by Pesticides in the Country. *In: ENCYCLOPEDIA of Environmental Health*. [S.l.], 2011, p. 241-248. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52272-6.00327-5>. Acesso em: 15 junho 2020.

GE, W. et. al. **Free Radical Biology & Medicine**. Cardiac-specific overexpression of catalase attenuates paraquat-induced myocardial geometric and contractile alteration: Role of ER stress. China, n. 49, p. 206-2077, 27 out 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3005836/>. Acesso em: 28 junho 2020.

GEORGIADIS, N. et. al. Pesticides and cardiotoxicity. Where do we stand?. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s.l.], n. 353, p. 1-14, 06 jun 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2018.06.004v>. Acesso em: 28 junho 2020.

GHARBAOUI, M. et. al. Pattern of suicide by self-poisoning in Northern Tunisia: An eleven-year study (2005–2015). **Journal of Forensic and Legal Medicine**, p. 1-4, fev, ano 2019, 24 Out. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.10.004>. Acesso em: 13 Jul. 2020.

GIL, H. et. al. Clinical implication of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 in patients with acute paraquat intoxication. **Clinical Toxicology**. United Kingdom, p. 870-875, out, 2009. Disponível em: doi.org/10.3109/15563650903306651. Acesso em: 13 junho 2020.

GRANT, H. C.; LANTOS, P.L.; PARKINSON C.. Cerebral damage in paraquat poisoning. **Histopathology**. Ed. 2. Vol 4. Págs 185 – 195. Mar 1980. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1980.tb02911.x>. Acesso em: 21 julho 2020.

GUNNELL, D., EDDLESTON, M. Suicide by intentional ingestion of pesticides: a continuing tragedy in developing countries. **International Journal of Epidemiology**, [s.l.], v. 32, n. 6, p.902-909, dez. 2003. Oxford University Press (OUP).

GUPTA, P.K.. **Biomarkers in Toxicology: Herbicides and Fungicides**. 2. ed. United States: Academic Press By Elsevier, 2019, p. 477-479. Disponível em: 10.1016/B978-0-12-814655-2.00027-X. Acesso em: 13 junho 2020.

HALEY, T. J.. Review of the Toxicology of Paraquat (1,1' -Dimethyl-4,4' - bipyridinium Chloride). **Clinical Toxicology**, EUA, v. 1, n. 14, p. 1-46, 1979. Disponível em: <https://10.3109/15563657909030112>. Acesso em: 28 maio 2020.

HALLVASS, G.. **Um debate sobre agrotóxico Paraquat 1970-2017**. Curso de História, Campus Chapecó, Universidade Federal da Fronteira Sul, Chapecó, 2019. Disponível em: <https://rd.uffs.edu.br/bitstream/prefix/3495/1/HALLVASS.pdf>. Acesso em: março 2020.

HARBORD, N. et. al. Extracorporeal Therapies in Acute Intoxication and Poisoning. *In*: Ronco et. al. **Critical Care Nephrology: Acute Intoxication and Poisoning**. 3. ed. [S.l.], 2019. cap. 99, p. 588-594. Disponível em:

HASSUNEH, M. R. et. al. Immunotoxicity Induced by Acute Subtoxic Doses of Paraquat Herbicide: Implication of Shifting Cytokine Gene Expression toward T-Helper (TH)-17 Phenotype. **Chemical Research Toxicology**, Jordan, v. 25, p. 2112-2116, 15 out 2012. American Chemical Society. Disponível em:10.1021/tx300194t. Acesso em: 14 junho 2020.

HEYLINGS, J.R. et. al. Identification of an alginate-based formulation of paraquat to reduce the exposure of the herbicide following oral ingestion. **Toxicology**.United Kingdom, p. 1-10, 1 ago 2007. Disponível em: 10.1016/j.tox.2007.07.017. Acesso em: 11 julho 2020.

HOEK, W.V. D. et. al. Pesticide poisoning: A major health problem in Sri Lanka. **Social Science & Medicine**, Sri Lanka, v. 46, p. 495-504, 15 jun 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(97\)00193-7](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(97)00193-7). Acesso em: 15 junho 2020.

HOFFER, E. et. al. N-acetylcysteine increases the glutathione content and protects rat alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity. **Toxicology Letters**, Israel, v. 1, n. 84, p. 7-12, 24 jul 1995. Disponível em: 10.1016/0378-4274(95)03446-3 . Acesso em: 7 julho 2020.

HONG, G. et. al. Prognosis and survival analysis of paraquat poisoned patients based on improved HPLC-UV method. **Journal of Pharmacological and Toxicological Methods**. China, p. 75-81, ano 2016, 20 mai. 2016. Disponível em: 10.1016/j.vascn.2016.05.010. Acesso em: 03 julho 2020.

HOUZÉ, P. et. al. Toxicokinetics of Paraquat in Humans. **Human & Experimental Toxicology**, France, v. 1, n. 9, p. 5-12, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/096032719000900103>. Acesso em: 14 junho 2020.

HU, X. et. al. Increased plasma prothrombin time is associated with poor prognosis in patients with paraquat poisoning. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, p. 1-7. 2018. Disponível em: [10.1002/jcla.22597](https://doi.org/10.1002/jcla.22597). Acesso em: 13 junho 2020.

HU, L. et. al. Clearance Rate and BP-ANN Model in Paraquat Poisoned Patients Treated with Hemoperfusion. **BioMed Research International**, China, v. 2015, p. 1-6, 12 jan 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2015/298253>. Acesso em: 10 julho 2020.

HU, X. et. al. TLR3 is involved in paraquat-induced acute renal injury. **Toxicology Letters**, Department of Emergency Medicine, Shengjing, Hospital of China Medical University, Shenyang, China, v. 223, p. 102-109, 15 abr 2019. Disponível em: [10.1016/j.lfs.2019.03.029](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.029). Acesso em: 13 junho 2020.

HUNGARO, A.A. et. al. Intoxicações por agrotóxicos: registros de um serviço sentinela de assistência toxicológica/Pesticide poisoning. **Ciência, Cuidado e Saúde**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.1362-1369, 15 out. 2015. Universidade Estadual de Maringá.

IPCS/INCHEM. Ashton C. et. al. Paraquat. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 399. London, 1989. Disponível em: [http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm#PartTitle:3.%20%20PHYSIC O-CHEMICAL%20PROPERTIES](http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim399.htm#PartTitle:3.%20%20PHYSIC%20O-CHEMICAL%20PROPERTIES). Acesso em: 2 março 2020.

IPCS/INCHEM. Internationally Peer Reviewed Chemical Safety Information. PARAQUAT DICHLORIDE Paraquat 1,1'-Dimethyl-4,4'-bipyridinium dichloride Methyl viologen dichloride. ICSC: 0005. jun 2012. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0005.htm>. Acesso em: 12 março 2020.

KARUNARATHNE, A. et. al. How many premature deaths from pesticide suicide have occurred since the agricultural Green Revolution?. **Clinical Toxicology**. United Kingdom, p. 1-6, ano 2019, 7 Set. 2019. Disponível em: [10.1080/15563650.2019.1662433](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1662433). Acesso em: 14 junho 2020.

KIM, B. et. al. Characteristics of methods of suicide attempts in Korea: Korea National Suicide Survey (KNSS). **Journal of Affective Disorders**. Republic of Korea, p. 218-225, 28 ago 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.08.050>. Acesso em: 15 junho 2020.

KIM, S. et. al. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. **Nephrology Dialysis Transplantation**. United Kingdom, p. 1226–1232, abr 2009. Disponível em: <https://academic.oup.com/ndt/article/24/4/1226/1892331?searchresult=1>. Acesso em: 13 junho 2020.

KINO, S. et. al. Age, period, cohort trends of suicide in Japan and Korea (1986–2015): A tale of two countries. **Social Science & Medicine**, [S.l.], p. 112385, 28 jun 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2019.112385>. Acesso em: 15 junho 2020.

KLEIER, D. A.; WEEKS, G. H.. Electronic structure and conformational analysis of paraquat in three oxidation states. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**. USA, p. 25-31, 1986. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0166-1280\(86\)85002-3](https://doi.org/10.1016/0166-1280(86)85002-3). Acesso em: 28 junho 2020.

KUMAR, K. K.; SABARWAL, A. S.; SINGH, R. P. S.. Hazardous effects of chemical pesticides on human health—Cancer and other associated disorders. **Environmental Toxicology and Pharmacology**. India, p. 103-114, ano 2018, 1 set. 2018. Disponível em: <https://10.1016/j.etap.2018.08.018>. Acesso em: 17 junho 2020.

LANARO, R. et. al. Detection of Paraquat in Oral Fluid, Plasma, and urine by Capillary Electrophoresis for Diagnosis of Acute Poisoning. **Journal of Analytical Toxicology**. Brasil, p. 274–279, jun, ano 2011, 1 jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/anatox/35.5.274>. Acesso em: 01 julho 2020.

LEONG, Y.et. al. Paraquat poisoning calls to the Malaysia National Poison Centre following its ban and subsequent restriction of the herbicide from 2004 to 2015. **Journal of Forensic and Legal Medicine**, Malaysia, v. 56, n. 16-20, 06 mar 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.03.007>. Acesso em:15 junho 2020

LI, D. et. al. Protective effects of thalidomide on pulmonary injuries in a rat model of paraquat intoxication. **Journal of Inflammation**, p. 1-8, jul, ano 2015, 28 mai. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0093-0>. Acesso em: 7 julho 2020.

LIN, N.C. et. al.. Combined Initial Cyclophosphamide with Repeated Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Paraquat Poisoning from Dermal Exposure. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, 41(6), 877–881, 2003. Disponível em: doi:10.1081/clt-120025356
Acesso em: 24 março 2020.

LOCK, E. A.; WILKS, Martin F.. Paraquat. *In*: KRIEGER, ROBERT et. al.. **Paraquat.: Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology**. 3. ed. Elsevier: Academic Press, v. 1, 2010. cap. 83, p. 1771-1827. Disponível em: 10.1016/B978-0-12-374367-1.00083-5. Acesso em: 11 junho 2020.

LONDRES, F. **AGROTÓXICOS NO BRASIL um guia para ação em defesa da vida**. Ed. Flavia Londres e Denis Monteiro. Rio de Janeiro: AS-PTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 2011. 190 p.: il.; 23 cm. ISBN 978- 85-87116-15-

LU, J. et. al. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. **Acta Pharmaceutica Sinica B**. Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, p. 91-104, out, 2019. Disponível em:10.1016/j.apsb.2019.11.016. Acesso em: 13 maio 2020.

MAGALHÃES, A. F. A.; CALDAS, E. D.. Underreporting of fatal poisonings in Brazil – A descriptive study using data from four information systems. **Forensic Science Internationa**, Brasília, Brasil, v. 287, p. 136-141, 04 abr 2018. Disponível em: <http://10.1016/j.forsciint.2018.03.040>. Acesso em: 15 junho 2020.

MAZOYER, M., ROUDART, L. **História das agriculturas no mundo: do neolítico à crise contemporânea**. Ministério do Desenvolvimento Agrário. São Paulo; Brasília: Ed. UNESP: NEAD, 2010.

MCGRAW, J. et. al. The relative role of CYP3A4 and CYP3A5 in eplerenone metabolism. **Toxicology Letters**, United States, v. 315, p. 9-13, 15 out 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2019.08.003>. Acesso em: 13 junho 2020.

MD, C.L. et. al. QTc Prolongation as a Useful Prognostic Factor in Acute Paraquat Poisoning. **The Journal of Emergency Medicine**, Taiwan, v. 47, p. 401-407, out 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.02.026>. Acesso em: 30 junho 2020.

MEW, E.J. et. al. The global burden of fatal self-poisoning with pesticides 2006-15: Systematic review. **Journal of Affective Disorders**, [S.l.], v. 219, p.93-104, set. 2017. Elsevier BV.

MICHAELIS, L.; HILL, E. S.. Potentiometric Studies on Semiquinones. **Journal of the American Chemical Society**. EUA, p. 1481-1494, abr 1933. Disponível em: <https://10.1021/ja01331a027>. Acesso em: 18 março 2020.

MOHAMED, F. et. al. Mechanisms Underlying Early Rapid Increases in Creatinine in Paraquat Poisoning. **PLoS ONE**, Switzerland, 27 mar 2015. Disponível em: doi.org/10.1371/journal.pone.0122357. Acesso em: 13 junho 2020.

MOHAMMADI-BARDBORI, A.; GHAZI-KHANSARI, M.. Alternative electron acceptors: Proposed mechanism of paraquat mitochondrial toxicity. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, Iran, v. 26, p. 1-5, jul 2008. Disponível em: [10.1016/j.etap.2008.02.009](https://doi.org/10.1016/j.etap.2008.02.009). Acesso em: 13 junho 2020.

NAGAMI, H. et. al. Hospital-based Survey of Pesticide Poisoning in Japan, 1998-2002. **International Journal of Occupational and Environmental Health**. Japan, p. 180-184, abr 2005. Disponível em: [10.1179/oeh.2005.11.2.180](https://doi.org/10.1179/oeh.2005.11.2.180). Acesso em: 16 março 2020.

NEVES, F. F. et. al. Intoxicação grave por paraquat: achados clínicos e radiológicos em um sobrevivente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. Brasil, ano 2010, 23 Mar. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010000400019> . Acesso em: 30 junho 2020.

OLIVEIRA J., R. S.; CONSTANTIN, J.; INOUE, M. H.. **Biologia e Manejo de Plantas Daninhas: Absorção e translocação de herbicidas**. Curitiba. Editora Omnipax, Edição 1. Cap 9. Pag 236. 2011. Disponível em: <http://omnipax.com.br/livros/2011/BMPD/BMPD-cap9.pdf> Acesso em: 15 abril 2020.

OLIVEIRA, D. R. J. et. al. Paraquat Poisonings: Mechanisms of Lung Toxicity, Clinical Features, and Treatment. **Critical Reviews in Toxicology**, [S.l.], v. 38, n. 1, p.13-71, jan. 2008. Informa UK Limited. Disponível em: [10.1080/10408440701669959](https://doi.org/10.1080/10408440701669959). Acesso em: 16 abril 2020.

PAN ASIA & THE PACIFIC. Vietnam welcomes the ban of paraquat and 2,4-D. 24 fev 2017. Disponível em: <https://panap.net/2017/02/pan-vietnam-welcomes-the-ban-of-paraquat-and-24-d/> Acesso em: 30 maio 2020.

PAN ASIA & THE PACIFIC. WATTS, Meriel. Paraquat. 2011. Disponível em: <http://wssroc.agron.ntu.edu.tw/note/Paraquat.pdf>. Acesso em: 12 fevereiro 2020.

PAN EUROPE. Paraquat EU Timeline. 2007. Disponível em: <https://www.pan-europe.info/old/Archive/Paraquat/timeline.html>. Acesso em: 12 fevereiro 2020.

PAN U.K. AND ASIA & THE PACIFIC. Paraquat: Unacceptable health risks for users. 2. ed. John Madeley, 2006. Disponível em: http://www.pan-germany.org/download/paraquat_report0609.pdf. Acesso em: 13 março 2020.

PAN. International List of Highly Hazardous Pesticides (PAN List of HHPs). Germany, 2019. Disponível em: http://pan-international.org/wp-content/uploads/PAN_HHP_List.pdf. Acesso em: 12 março 2020.

PARAQUAT poisoning kills 1,000 every year. **Viet Nam News – The National English Language Daily**. HÀ NỘI. 17 fev 2017. Disponível em: <https://vietnamnews.vn/society/351267/paraquat-poisoning-kills-1000-every-year.html#5J7y6IqVLixpK2yL.97>. Acesso em: 09 fevereiro 2020.

PELAEZ, V., TERRA, F.H.B., SILVA, L. R. A regulamentação dos agrotóxicos no Brasil: entre o poder de mercado e a defesa da saúde e do meio ambiente. **Revista de Economia**, v. 36, n. 1 (ano 34), p. 27-48, jan./abr. 2010. Editora UFPR

PIMENTEL H., L.; WILSON, M.F.D.. The Pesticide Question: Environment, Economics and Ethics Chapman & Hall, New York, 1993. **Journal of Applied Toxicology**, [s.l.], v. 14, n. 3, p.239-239, maio 1994. Wiley.

POND S.M.. Therapeutics: manifestations and management of paraquat poisoning. : Manifestations and management of paraquat poisoning. **The Medical Journal of Australia**. Australia, p. 256-259. 5 mar. 1990. Disponível em: <https://10.5694/j.1326-5377.1990.tb120922.x> Acesso em: 21 abril 2020.

POND, S. M. et. al. Kinetics of Toxic Doses of Paraquat and the Effects of Hemoperfusion in the Dog. **Journal of Toxicology. Clinical Toxicology**. Australia. p. 229-246. 1993. Disponível em: [10.3109/15563659309000391](https://doi.org/10.3109/15563659309000391). Acesso em: 03 abril 2020.

PROUDFOOT, A. Paraquat poisoning: Significance of plasma-Paraquat concentrations. **The Lancet**, 1979. 314(8138), 330–332. Disponível em: [10.1016/s0140-6736\(79\)90345-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)90345-3) Acesso em: 19 abril 2020.

PUBCHEM. **National Library of Medicine**. National Center for Biotechnology Information NIH U.S. Paraquat - Compound Summary. 2020. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15939> Acesso em: 22 março 2020.

ROBERTS, J. R. Paraquat & Diquat. In: ROBERTS, J.R., REIGART J.R. **Recognition and Management of Pesticides Poisonings**. 6. ed. Washington, Dc: EPA, 2013. Cap. 12. p. 110-

117. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/rmpp_6thed_final_lowresopt.pdf. Acesso em: 22 abril 2020.

ROBERTS, D. M. et. al. Changes in the concentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. **Toxicology Letters**, Australia, v. 202, p. 69-74, 10 abr 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427411000269?via%3Dihub>. Acesso em: 13 junho 2020.

ROBERTS, D. M.. Herbicides. *In*: **GOLDFRANK'S Toxicologic Emergencies**. 11. ed. China: McGraw-Hill Education, 2019. cap. 109.

ROBERTS, D. M.. Herbicides. *In*: **GOLDFRANK'S Toxicologic Emergencies**. 9. ed. China: McGraw-Hill Education, 2011. cap. 115.

ROTILIO, G. et. al. Biochemical mechanism of oxidative damage by redox-cycling drugs. **Environ Health Perspect**, Italy, v. 64, p. 259-264, dez 1985. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568592/>. Acesso em: 13 junho 2020.

RUAN, X. L. et.al.. Magnetic single-walled carbon nanotubes-dispersive solid-phase extraction method combined with liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the determination of paraquat in urine. **Journal of Chromatography B**, v. 965, p. 85-90, 2014. Disponível em: [10.1016/j.jchromb.2014.06.016](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.06.016). Acesso em: 24 junho 2020

SCHMITT, G. C. et. al. Aspectos gerais e diagnóstico clínico laboratorial da intoxicação por paraquat. **Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial**, Santa Maria, Rs, v. 4, n. 42, p. 235-243, ago. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpm/v42n4/a03v42n4.pdf>. Acesso em: 21 abril 2020.

SHIMIZU K. et. al. Carrier-mediated processes in blood—brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. **Brain Research**. 906, p. 135–142, abr. 2001. Disponível em: [doi:10.1016/s0006-8993\(01\)02577-x](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02577-x). Acesso em: 09 julho 2020.

SINITOX. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. Brasil, 2020. Disponível em: <http://sinitox.icict.fiocruz.br>. Acesso em: 15 maio 2020.

SMITH, L. L.. Paraquat Toxicity. **Philosophical Transactions of The Royal Society Of London.: Series B, Biological Sciences**. United Kingdom, p. 647-657. dez. 1985. Disponível em: [10.1098/rstb.1985.0170](https://doi.org/10.1098/rstb.1985.0170). Acesso em: 14 maio 2020.

SMITH, L. L.. Mechanism of Paraquat Toxicity in Lung and its Relevance to Treatment. *In*: **HUMAN Toxicology**. 6. ed. United Kingdom: The MacMillan, 1987, p. 31-36. Disponível em: [10.1177/096032718700600105](https://doi.org/10.1177/096032718700600105). Acesso em: 14 junho 2020.

STEFFEN, C.; KONDER, H.. Absorption of Paraquat by Rat Gut *in Vitro*.: Regional Differences. **Archives of Toxicology**, Germany, v. 2, n. 43, p. 99-103, dez 1979. Springer-Verlag. Disponível em: [https://10.1007/BF00333616](https://doi.org/10.1007/BF00333616). Acesso em: 14 junho 2020.

SUKHANG, M. et. al. An LC-MS/MS method for creatine and creatinine analysis in paraquat-intoxicated patients. **Journal of Environmental Science and Health, Part B**.

Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes, v. 55, p. 273-282, 20 nov 2019. Disponível em: <https://10.1080/03601234.2019.1690342>. Acesso em: 13 junho 2020.

SUNTRES, Z. E. Role of antioxidants in paraquat toxicity. **Toxicology Letters**, Toronto, Canada, v. 180, p. 65-77, 30 out 2002. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X02003827](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X02003827). Acesso em: 13 junho 2020.

SYNGENTA. Brasil, 2020. Disponível em: syngenta.com.br. Acesso em: 04 março 2020.

TSAI, J. et. al. A Clinical Study of Prognosis and Glucocorticoid Pulse Treatment in Patients with Acute Paraquat Intoxication. **Tzu Chi Medical Journal**. Taiwan, p. 156-160, ano 2009, 10 jun. 2009. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1016-3190\(09\)60029-X](https://doi.org/10.1016/S1016-3190(09)60029-X). Acesso em: 7 julho 2020.

USUI, K. et. al. A fast paraquat quantitation method in human serum using probe electrospray ionization-tandem mass spectrometry for emergency settings. **J Pharmacol Toxicol Methods**. Japan, dez, ano 2019, 1 mai. 2019. Disponível em: [10.1016/j.vascn.2019.106610](https://doi.org/10.1016/j.vascn.2019.106610). Acesso em: 27 junho 2020.

VAZIRI, D. N. et. al. Nephrotoxicity of Paraquat in Man. **Archives of Internal Medicine**, p. 172-174, fev. 1979. Disponível em: [10.1001/archinte.1979.03630390032014](https://doi.org/10.1001/archinte.1979.03630390032014). Acesso em: 13 junho 2020.

VRZAL, R. et. al. Environmental pollutants parathion, paraquat and bisphenol A show distinct effects towards nuclear receptors-mediated induction of xenobiotics-metabolizing cytochromes P450 in human hepatocytes. **Toxicology Letters**, Czech Republic, v. 1, n. 238, p. 43-53, 01 out 2015. Disponível em: [10.1016/j.toxlet.2015.07.008](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2015.07.008). Acesso em: 13 junho 2020.

VU, A. P. et. al. Clinical screening of paraquat in plasma samples using capillary electrophoresis with contactless conductivity detection: Towards rapid diagnosis and therapeutic treatment of acute paraquat poisoning in Vietnam. **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci**. Vietnam, jun, 2017. Disponível em: [10.1016/j.jchromb.2017.06.010](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.06.010). Acesso em: 28 junho 2020.

WANG, Q. et. al. AMP-Activated Protein Kinase Deficiency Rescues Paraquat-Induced Cardiac Contractile Dysfunction Through an Autophagy-Dependent Mechanism. **Toxicological Sciences**. Oxford University, p. 6-20, ano 2014, 4 ago. 2014. Disponível em: [doi:10.1093/toxsci/kfu158](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu158). Acesso em: 28 junho 2020.

WEN, D. et. al. A novel approach for determination of paraquat based on dried blood spot (DBS) extraction and UHPLC-HRMS analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. China, out, ano 2018, 22 jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.06.040>. Acesso em: 30 junho 2020.

WENG, C. et. al. Predictors of acute kidney injury after paraquat intoxication. **Oncotarget**, [s.l.], v. 8, n. 31, p.122-132, 18 maio 2017. **Impact Journals**, LLC.

WESSELING, C. et. al. Paraquat in Developing Countries. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, v. 7, n. 4, p. 275-286, out. 2001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1179/107735201800339209>. Acesso em: 21 abril 2020.

WHO. Food and Agriculture Organization International (FAO). International Code of Conduct on Pesticide Management. Guidelines on Highly Hazardous Pesticides. Rome, 2016. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/205561/9789241510417_eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 08 abr. de 2020.

WHO. Food and Agriculture Organization (FAO). Preventing suicide: a resource for pesticide registrars and regulators. Geneva, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326947/9789241516389-eng.pdf>. Acesso em: 11 abril 2020.

WHO. International Programme on Chemical Safety (IPCS/INCHEM). 2020. Disponível em: http://www.inchem.org/#/search?rpp=10&p=1&f=ALL_name_s_lower%5B%22paraquat%22%5D. Acesso em: 15 abril 2020.

WHO. International Programme on Chemical Safety (IPCS/INCHEM). Paraquat Health and Safety Guide. Geneva, 1991. Nº 51. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg051.htm>. Acesso em: 15 abril 2020.

WHO. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification 2009. Germany, 2010. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44271/9789241547963_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 08 abril 2020.

UNECE. United Nations Economic Commission for Europe. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). GHS (Rev 8.) (2019). Eighth revised edition. 2019. Disponível em: https://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev08/08files_e.html. Acesso em: 07 abril 2020.

UNECE. United Nations Economic Commission for Europe (UNECE). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). GHS (Rev.3) (2009). Third revised edition. 2009. Disponível em: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev03/03files_e.html. Acesso em: 04 abril 2020.

WU, W.et. al. Addition of Immunosuppressive Treatment to Hemoperfusion Is Associated with Improved Survival after Paraquat Poisoning: A Nationwide Study. **PLoS One**, China, v. 9, n. 1, p. 1-8, 27 jan 2014. Disponível em: <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC3903773&blobtype=pdf>. Acesso em: 7 julho 2020.

WUNNAPUK, K. et. al. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat. **Toxicology Letters**, Ireland, v. 222, p. 280-288, 09 out 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378427413012757#!>. Acesso em: 13 junho 2020.

WUNNAPUK, K. et. al. Simple and sensitive liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods for quantification of paraquat in plasma and urine: Application to experimental and clinical toxicological studies. **Journal of Chromatography B** . [s.l], p. 3047-3052, out, ano 2011, 10 Set. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1570023211005885>. Acesso em: 28 junho 2020.

XU, Y.; LU, Y.. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Immunosuppressive Pulse Therapy in the Treatment of Paraquat Poisoning. **Journal Zhejiang University Science B**. China, p. 588-597, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31168972/>. Acesso em: 13 junho 2020.

YOON, S.. Clinical Outcome of Paraquat Poisoning. **Korean Journal Internal Medicine**. Korea, jun, ano 2009, 8 jun. 2009. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698628/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2698628/). Acesso em: 14 junho 2020.

YU, G. et. al. A case report of acute severe paraquat poisoning and long-term follow-up. **Experimental and Therapeutic Medicine**. China, p. 233–236, jul, ano 2014, 20 Mai. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4061211/>. Acesso em: 7 julho 2020

ZHAO, X. et. al. Chaos enhanced grey wolf optimization wrapped ELM for diagnosis of paraquat-poisoned patients. **Computational Biology and Chemistry**. China, v. 78, p. 481-490, fev 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.11.017>. Acesso em: 28 junho 2020.

ZHUANG, J. et. al. Inhalation of the nerve gas sarin impairs ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S.l.], v. 232, n. 3, p.440-447, 1 nov. 2008. Elsevier BV.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do perfil químico e toxicológico de agrotóxicos correlacionados a óbitos no Estado de Santa Catarina

Pesquisador: LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30106720.9.0000.0121

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.956.201

Apresentação do Projeto:

TCC de Jéssica Pires Rezende, do curso de Farmácia da UFSC, sob orientação de Lilian Sibelle Campos Bernardes.

Será realizado um levantamento das fichas de casos de intoxicação e mortes por agrotóxicos, sendo utilizado a plataforma de registros DATATOXABRACIT que é utilizada pelo CIATox para registrar todos os casos de intoxicação atendidos tanto via telefônica no 0800 643 5252, quanto presencialmente no próprio CIATox.

Critérios de inclusão

As fichas deverão ser contabilizadas de acordo com seu desfecho, onde há a confirmação de ingestão por agrotóxicos. Os dados serão avaliados independentemente de gênero e faixa etária relatada no atendimento. Fichas que além da ingestão por agrotóxicos também haja outras substâncias ingeridas, serão contabilizadas igualmente.

Critérios de exclusão

Não serão analisadas fichas nas quais não houve ingestão de agrotóxicos relatada no primeiro atendimento e casos em que não houve confirmação de ingestão de agrotóxicos. Além disso, serão descartadas fichas onde houve perda de seguimento de história.

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3721-6294 **E-mail:** cep_proposco@contato.ufsc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC**



Continuação do Parecer: 3.958.201

Consta declaração do CIATOX/SC de que os dados serão fornecidos anonimizados aos pesquisadores.

O cronograma informa que a coleta de dados ocorrerá a partir de 01/04/2020.

O orçamento informa despesas de R\$ 100,00 com financiamento próprio.

O projeto menciona quais os dados das fichas serão avaliados (v. apresentação do projeto)

Os pesquisadores solicitam dispensa de TCLE, justificando que os dados serão anonimizados, conforme declaração mencionada acima.

Recomendações:

O cronograma no formulário da PB parece conter um erro de digitação, uma vez que prevê a revisão bibliográfica para o período entre 01/03/21 e 30/06/22, portanto após a data prevista para a defesa do TCC. Se os pesquisadores considerarem relevante para o registro correto dessa informação, podem submeter emenda ao projeto solicitando a correção.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pela aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1491342.pdf	16/03/2020 21:20:41		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE_assinado.pdf	16/03/2020 21:19:48	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador	SolicitacaoProjetoTCCJessica.pdf	21/02/2020 16:13:42	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
 Bairro: Trindade CEP: 88.040-400
 UF: SC Município: FLORIANÓPOLIS
 Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 3.698.201

Responsável	SolicitacaoProjetoTCCJessica.pdf	21/02/2020 16:13:42	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracaoResponsabilidade.pdf	21/02/2020 16:00:48	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
TCE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DeclaracaoAnominacaoDadosTCCJessica.pdf	21/02/2020 15:44:36	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
Declaração de concordância	DeclaracaodeCienciaeInstitulcao.pdf	21/02/2020 15:43:40	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTCCJessicaRezende.pdf	21/02/2020 15:40:52	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoAssinada.pdf	21/02/2020 15:39:07	LILIAN SIBELLE CAMPOS BERNARDES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 06 de Abril de 2020

Assinado por:
Nelson Ganzian da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R. Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Balno: Trindade CEP: 88.040-400
UF: SC Município: FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

ANEXO B – Termo de Conhecimento de Risco e de Responsabilidade para usuários de produtos à base do ingrediente ativo Paraquate.

TERMO DE CONHECIMENTO DE RISCO E DE RESPONSABILIDADE PARA USUÁRIOS DE PRODUTOS À BASE DO INGREDIENTE ATIVO PARAQUATE

(A ser anexado à respectiva Receita Agronômica)

VOCÊ SABIA?

- UM PEQUENO GOLE DE PARAQUATE PODE MATAR.
- O PARAQUATE PODE SER ABSORVIDO PELA PELE.
- O PARAQUATE PODE CAUSAR DOENÇA DE PARKINSON.
- O PARAQUATE PODE CAUSAR MUTAÇÕES GENÉTICAS.

Devido aos riscos à saúde causados pelo PARAQUATE, seu uso será proibido no país a partir de 22 de setembro de 2020, conforme estabelecido na Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 177, de 21 de setembro de 2017.

POR ISSO, SIGA AS SEGUINTE RECOMENDAÇÕES:

- EVITE AO MÁXIMO O CONTATO COM O PRODUTO.
- UTILIZE TODOS OS EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI) RECOMENDADOS PARA O MANUSEIO E APLICAÇÃO DO PRODUTO.
- UTILIZE O PRODUTO APENAS NAS CULTURAS E FORMAS DE APLICAÇÃO AUTORIZADAS.

SAIBA QUE:

- I. É DEVER DO PROFISSIONAL que lhe receitou PARAQUATE informar as medidas de segurança que podem diminuir os riscos à saúde causados pelo uso e manuseio deste produto.
- II. É SEU DEVER informar os demais usuários deste produto sobre as recomendações deste termo.
- III. É SEU DIREITO e dos DEMAIS USUÁRIOS recusar o uso do PARAQUATE. Declaração do usuário: Eu,

Endereço

Identidade: número _____ Órgão emissor _____

_____, DECLARO TER ENTENDIDO AS ORIENTAÇÕES PRESTADAS E ESTAR CIENTE DOS RISCOS À SAÚDE CAUSADOS PELO USO E MANUSEIO DO PARAQUATE E DAS RECOMENDAÇÕES QUE DEVO SEGUIR DURANTE SUA UTILIZAÇÃO. Local: _____, Data: _____, Assinatura: _____

_____. Dados do profissional responsável pela emissão da Receita Agronômica: Nome: _____, Nº inscrição CREA: _____

_____. Local _____, Data _____, Assinatura _____

(2 vias) 1ª usuário/ 2ª estabelecimento comercial