

**Intoxicação por paraquat – revisão bibliográfica**  
**Paraquat poisoning – international bibliographic review**

Isabel Pinheiro\*

\* Especialista de Medicina Interna  
Serviço de Medicina 4-B, do Hospital Santa Maria, Lisboa  
Recebido para publicação a 14.06.02

## **Resumo**

A intoxicação por paraquat é uma situação gravíssima com que infelizmente já quase todos os médicos depararam. Ao péssimo prognóstico, com mortalidade de quase 100% para ingestão superior a 40/45 mg/Kg<sup>1</sup>, associa-se a inexistência de protocolos terapêuticos fiáveis, optando-se em regra pelas medidas gerais e hemoperfusão o mais precoce possível. O objectivo deste trabalho é tentar apurar na literatura mundial quais as opções terapêuticas testadas (dexametasona, metilprednisolona, ciclofosfamida, furosemido, N-acetilcisteína, desferroxamina, vitaminas e plasmaférese, entre outros) e respectiva eficácia.

Palavras chave: paraquat – intoxicação - terapêutica

## **Abstract**

Paraquat poisoning is a dangerous situation that unhappily almost all doctors have seen. Mortality is 100% for intakes greater than 40 - 45 mg / Kg. There are no widespread treatment protocols, so patients usually only receive general measures and haemoperfusion as soon as possible. The author presents the available data in the international literature about several treatment options that have been tested (dexamethasone, methylprednisolone, cyclophosphamide, furosemide, N-acetylcysteine, desferrioxamine, vitamins, plasmapheresis and others) and its improvement on survival rate.

Key words: paraquat – poisoning - treatment

## **Introdução**

O paraquat (PQ) é um herbicida não selectivo, eficaz e sem efeito cumulativo no meio ambiente, mas é muito tóxico para os seres humanos, produzindo elevada mortalidade, não existindo antídoto eficaz, pelo que se tem recorrido a estratégias tais como adição de corantes, odores e emetizantes, diminuição da concentração e da acessibilidade<sup>1</sup>. Pode ocasionar intoxicações fatais quando ingerido por via oral, por absorção cutânea em especial se pele lesada<sup>1,2,3,4</sup> e, possivelmente também, por inalação<sup>5</sup>, quer de forma acidental quer intencional, no contexto de suicídio ou homicídio, sendo, neste último caso, um desafio clínico<sup>2, 6</sup>.

## **Farmacocinética**

A absorção digestiva, embora inferior a 10%, é rápida, com pico às 2-4 horas, diminui com alimentos no estômago e aumentando se existirem úlceras esófago-gástricas ou insuficiência renal. Numa primeira fase, a semivida de eliminação é de cinco horas e, numa segunda fase, a semivida de eliminação é superior a 120 horas, acumulando-se no pulmão, rim, coração, fígado e músculo, que é o principal reservatório, podendo libertar-se lentamente até semanas depois<sup>1</sup>. Assim, o PQ desaparece do plasma nas primeiras 5-6 horas após a ingestão, indo para os tecidos e sendo excretado na urina<sup>1,7,8</sup>. Dados farmacocinéticos confirmam a existência de significativo *rebound* dos tecidos para a circulação sanguínea, pelo que há necessidade de continuar a terapêutica mesmo quando os níveis plasmáticos de PQ são indetectáveis, devido a este mecanismo<sup>9</sup>. Assim, a quantificação é mais exacta que uma avaliação meramente qualitativa, mas não é infalível, pois, dada a rápida descida de níveis a seguir à ingestão, o atraso de uma hora nos cálculos pode falsamente alterar o valor da sobrevivência de 30% para 70%<sup>10</sup>. Uma previsão eficaz quantitativa de quem pode sobreviver a uma intoxicação com PQ poderia prevenir o tratamento agressivo daqueles que têm pequena esperança de sobrevivência. Foi feito um estudo de regressão múltipla logística sobre 375 casos de intoxicações por PQ disponíveis na literatura de língua inglesa e francesa, num período de cinco anos, tendo-se concluído que a probabilidade previsível de sobrevivência para qualquer período de tempo até 200 horas após a ingestão e qualquer concentração era de  $\exp(\text{logit}) / (1 + \exp(\text{logit}))$ , sendo  $\text{logit} = 0,58 - 2,33 \times \log(\text{PQ plasmático}) - 1,15 \times \log(\text{h após a ingestão})$ <sup>11</sup>. O problema é que, no nosso país (e não só!), o doseamento do PQ plasmático não é uma técnica disponível em tempo útil para decisão terapêutica<sup>12</sup>. O teste diagnóstico a que rapidamente podemos aceder é o teste do detionito na urina, que é meramente qualitativo.

## **Mecanismo de acção**

O PQ actua mediante mecanismos de indução de *stress* oxidativo<sup>13</sup>, sendo reduzido a um radical livre instável e reoxidado a radical superóxido, associando-se a oxidação do NADPH e originando falência dos sistemas antioxidantes (superoxidismutase, catalase, glutatíon-peroxidase, vitaminas C e E)<sup>1</sup>.

## **Quadro clínico e laboratorial**

O quadro clínico e laboratorial pode incluir vômitos, diarreia, lesões cáusticas ulcerosas orais e faríngeas, hipocaliemia, elevação das aminotransferases, bilirrubina, amilase e creatinoquinase, insuficiência renal e insuficiência respiratória<sup>1,2</sup>.

Este quadro varia conforme a quantidade ingerida. Se a ingestão for de 20 a 40 mg /Kg, nas primeiras horas há dor orofaríngea, retroesternal e epigástrica, vômitos e diarreia; entre o 2º e o 5º dia assiste-se a insuficiência renal e lesão hepatocelular, e entre o 5º e o 10º dia instala-se insuficiência respiratória, fibrose pulmonar e morte. Se a ingestão for inferior a 20 mg/ Kg, apenas se encontram manifestações digestivas. Se superior a 40 mg/Kg, é rapidamente mortal<sup>1</sup>. Quando ingerido, o PQ pode causar morte rápida por lesões cáusticas gastrintestinais, falência multissistêmica e choque cardiovascular, ou morte tardia por fibrose pulmonar progressiva<sup>14,15</sup>. Os achados necrópsicos dos que falecem por intoxicação por PQ incluem ainda pneumonia de aspiração (100%) e pneumotórax com pneumomediastino (18,7%)<sup>16</sup>. Estudos *posmortem* mostraram que o PQ se distribui preferencialmente no rim, pulmão e fígado, sendo também detectável na tireóide, testículos, humor vítreo e líquido cérebro-espinhal, atravessando a placenta, onde atinge valores mais elevados que no sangue da mãe<sup>9</sup>.

## **Terapêutica**

Dado que o PQ actua mediante a indução de *stress* oxidativo, foram ensaiadas múltiplas estratégias farmacológicas para reduzir a formação de radicais de oxigénio e ou prevenir os seus efeitos tóxicos<sup>13</sup>.

Saliente-se que o tratamento deverá ser precoce, se não será em vão<sup>17</sup>. Com a terapêutica adequada e atempada, a sobrevivência não é impossível.

As medidas que pretendem reduzir a absorção intestinal são a lavagem gástrica, carvão activado e ou terras argilosas, como Terra de Fuller, bentonite e laxantes<sup>1</sup>, como o sulfato de magnésio e citrato de magnésio.

Para aumentar a eliminação renal, recorre-se à diurese forçada, com soros, furosemido, manitol e suplementação de potássio<sup>18</sup>, e, também, à hemodiálise/ hemoperfusão com carvão activado<sup>1</sup>. A hemoperfusão com carvão é a técnica mais eficaz. No entanto, se não estiver disponível, poder-se-á recorrer à hemodiálise convencional, desde que seja precoce<sup>12</sup>. Em porcos, a hemoperfusão precoce prolongada, de pelo menos seis horas, parece ser eficaz no tratamento, não só pela remoção do PQ mas também pelo seu efeito dialítico<sup>19</sup>. Em seres humanos, foi investigado o efeito da hemoperfusão prolongada nas

primeiras 24 horas após a intoxicação, em 40 doentes dos quais 21 fizeram hemoperfusão durante mais de 10 horas, o que provou reduzir a gravidade do envenenamento e aumentar o tempo de sobrevivência, embora não pareça alterar a mortalidade<sup>20</sup>. Há autores que defendem que pode ser mais seguro e eficaz fazer apropriadas combinações entre hemodiálise, hemofiltração, hemoperfusão e plasmáfereze de dupla filtração, que cada uma destas terapêuticas isoladas<sup>21</sup>. No entanto, para outros autores, as técnicas extracorporais tiveram pouco efeito na remoção de PQ, estando as diminuições séricas mais relacionadas com a excreção urinária<sup>22</sup>. Sem dúvida, o que é essencial é que estas técnicas sejam iniciadas antes que concentrações letais de PQ tenham atingido os tecidos de órgãos vitais<sup>23</sup>.

Para prevenir e tratar a lesão pulmonar não se deve administrar FiO<sub>2</sub> superior a 21%, pois acelera o processo oxidativo e aumenta a mortalidade, havendo mesmo quem defenda a hipoxigenação mediante a adição de nitrogénio durante a ventilação mecânica, quando esta seja necessária<sup>24</sup>. Foi testada a utilização de óxido nítrico num doente com ARDS terminal, parecendo reduzir o *shunt* intrapulmonar direito-esquerdo<sup>25,26</sup>. Há também referência à radioterapia pulmonar, para tentar obter algum efeito benéfico em relação à lesão pulmonar produzida pelo PQ, com resultados contraditórios; no entanto, só se deve fazer o diagnóstico de fibrose irreversível ao fim de um ano<sup>27-32</sup>. Para quem desenvolve ARDS devido a intoxicação pelo PQ, pode-se também recorrer a transplante de pulmão, como sucedeu a um jovem de 17 anos transplantado com sucesso, embora nem sempre seja eficaz<sup>33,34</sup>.

Quanto à utilização de fármacos, foram testados fármacos imunossupressores, como corticóides e citostáticos, e fármacos anti-oxidantes, tais como desferroxamina, N-acetilcisteína, vitaminas C e E, superoxidodismutase e selénio, entre outros<sup>1</sup>. Desta forma nasceram diversos protocolos, designados por protocolos das Caraíbas, em referência à origem do primeiro protocolo e sucessivas modificações deste.

O primeiro protocolo pertenceu a Addo e Poo King, de Trinidad e Tobago, em 1984, em que 72 doentes foram tratados com medidas gerais e dexametasona 8 mg 8/8h ev 2 semanas, seguido de 0,5 mg 8/8 h po 2 semanas e ciclofosfamida 5 mg/Kg 8/8 h ev 2 semanas até máximo de 4 g, sem hemoperfusão, obtendo 72% de sobrevivência *versus* 28% no grupo controlo, que apenas fez as medidas gerais<sup>35</sup>. Há ainda a referir outro estudo destes autores, em que foram utilizadas ciclofosfamida e dexametasona em altas doses, com 75% de sobrevivência<sup>36</sup>.

Seguiu-se, no entanto, um estudo de Perriens (Suriname, 1992) envolvendo 47 doentes, em que foi comparada a terapêutica com medidas gerais, sem hemoperfusão, *versus* dexametasona (8 mg 8/8h ev 2 semanas, seguido de 0,5 mg 8/8 h po 2 semanas) e ciclofosfamida (5 mg/Kg 8/8 h ev 2 semanas até máximo de 4 g) em 33 doentes, em que esta última terapêutica revelou uma mortalidade de 61% sem vantagem sobre o grupo controle<sup>37</sup>.

Noutro estudo, de Lin (Taiwan, 1995), que incluiu 87 doentes com intoxicação moderada a grave, em que todos receberam medidas gerais e 8h de hemoperfusão nas 24 h iniciais, a terapêutica com pulsos de metilprednisolona (na dose de 1 g /dia ev 3 dias) e ciclofosfamida (na dose de 1g /dia ev 2) dias foi testada em 16 doentes com intoxicação moderada a grave por PQ, sendo a mortalidade significativamente menor no grupo que efectuou a terapêutica em pulsos, cerca de 25% *versus* 70,6 % no grupo controle que fez apenas tratamento convencional<sup>10</sup>.

Refira-se, por fim, um estudo de Botella & Belenguer (Espanha, 2000), de 29 casos, em que nos indivíduos que ingeriram uma dose inferior a 45 ml, o esquema de dexametasona (8 mg 8/8h ev 2 semanas seguido de 0,5 mg 8/8 h po 2 semanas) e ciclofosfamida (5 mg/Kg 8/8 h ev 2 semanas), furosemido e vitaminas B e C em altas doses foi associado a uma menor mortalidade de 67%, enquanto a hemoperfusão com carvão não teve significado estatístico<sup>1</sup>.

Todos estes estudos receberam críticas metodológicas, pelo que é difícil obter conclusões seguras, mas pode-se concluir que a intoxicação por PQ não é 100% mortal e que fármacos como os corticóides e a ciclofosfamida talvez possam reduzir significativamente a mortalidade.

Quanto à utilização de outros fármacos, refira-se a terapêutica com medidas gerais e hemodiálise seguida de terapêutica anti-oxidante com desferroxamina (quelante de ferro e antioxidante), na dose de 100 mg /Kg em 24 horas, e infusão contínua de acetilcisteína, na dose de 300 mg/ Kg /d, durante três semanas, após o que um doente sobreviveu<sup>15</sup>.

Num estudo *in vitro*, prospectivo, controlado, e num estudo em ratos, controlado, concluiu-se que o sedativo anti-oxidante propofol endovenoso, tinha aumentado a sobrevivência de células A549 *in vitro* e tinha reduzido a mortalidade de forma significativa, parecendo estar indicado durante o suporte ventilatório mecânico após intoxicação com PQ<sup>38</sup>.

Em ratos, a combinação de vitamina E, anti-oxidante biológico (na dose de 100mg / Kg) e colchicina, que reduz a síntese de colagénio (na dose de 0,1 mg / Kg), parecem ser eficazes na melhoria das lesões pulmonares induzidas pelo PQ.<sup>39</sup>

Há também um estudo em ratos, em que a administração de surfactante exógeno, por via intratraqueal, pode aumentar a relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> e, assim, ajudar a tratar a insuficiência respiratória causada pela intoxicação com PQ<sup>40</sup>. Foi também testado em ratos e em células A549 o ambroxol como indutor da síntese de surfactante pulmonar<sup>41</sup>.

Por último, há ainda a referir estudos *in vitro* que parecem sugerir algum potencial da imunoterapia com anticorpos monoclonais específicos para o PQ que permitiriam prevenir a sua toxicidade<sup>42</sup>. No entanto, parecem apenas sequestrar o PQ no plasma e não prevenir a acumulação nos tecidos.<sup>43, 44</sup>

### **Conclusão**

Ao que parece, os esforços para prevenir o envenenamento por PQ parecem ser mais úteis que protocolos terapêuticos<sup>16</sup>. Devia-se investir, na identificação de um químico inócuo, que adicionado à solução de PQ, inibisse a absorção do mesmo pelos seres humanos. Até ao momento, tudo parece indicar que qualquer atitude terapêutica só terá sucesso nos doentes que ingerem quantidades moderadas e em que se consegue actuar precocemente<sup>8</sup>.

A eficácia das terapêuticas mais recentemente desenvolvidas ainda está em avaliação e são necessários mais estudos clínicos prospectivos. A concepção de protocolos de actuação é lícita e urgente, e sugerimos que as medidas gerais e a hemoperfusão devem ser associadas à terapêutica com corticóides (dexametasona, metilprednisolona) e ciclofosfamida por via endovenosa, em altas doses.

*“O PQ mata e qualquer tratamento que o possa evitar deve merecer a nossa atenção” (Botella & Belenguer, 2000<sup>1</sup>).*

## Bibliografia

1. Botella de Maglia J, Belenguer Tarin JE. Medicina Intensiva. Hospital La Fe. Valencia. Paraquat poisoning. A study of 29 cases and evaluation of the effectiveness of the "Caribbean scheme. *Med Clin (Barc)* 2000 Oct 28;115(14):530-533. Comment in: *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):546-548. UI: 20581245
2. Erickson T, Brown KM, Wigder H, Gillespie M. Department of Emergency Medicine, University of Illinois College of Medicine, Chicago 60612-7354, USA. A case of paraquat poisoning and subsequent fatality presenting to an emergency department. *J Emerg Med* 1997;15(5):649-652.  
Comment in: *Am J Forensic Med Pathol* 1998;19(3):294-295.
3. Papiris SA, Maniati MA, Kyriakidis V, Constantopoulos SH. Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Greece. Pulmonary damage due to paraquat poisoning through skin absorption. *Respiration* 1995;62(2):101-103.
4. Garnier R, Chataigner D, Efthymiou ML, Moraillon I, Bramary F. Centre Anti-Poisons de Paris, Hopital Fernand Widal, France. Paraquat poisoning by skin absorption: report of two cases. *Vet Hum Toxicol* 1994;36(4):313-315.
5. Wesseling C, Hogstedt C, Picado A, Johansson L. Pesticide Program, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica, [catharina.wesseling@imm.ki.se](mailto:catharina.wesseling@imm.ki.se)  
Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases. *Am J Ind Med* 1997 ;32(5):433-441.
6. Stephens BG, Moormeister SK. Medical Examiner's Office, City and County of San Francisco, California 94103, USA. Homicidal poisoning by paraquat. *Am J Forensic Med Pathol* 1997 ;18(1):33-39.
7. Proudfoot AT, Prescott LF, Jarvie DR. Haemodialysis for paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1987;6(1):69-74.
8. Davies DS. Paraquat poisoning: the rationale for current treatment regimes. *Hum Toxicol* 1987 ;6(1):37-40.
9. Tsatsakis AM, Perakis K, Koumantakis E. Experience with acute paraquat poisoning in Crete. Laboratory of Toxicology, School of Medicine, University of Crete, Voutes, Greece. *Vet hum Toxicol* 1996;38(2):113-117.
10. Lin JL, Wei MC, Liu YC. Division of Nephrology and Poison Center, Chang Gung Medical College, Taiwan, ROC. Lin Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax* 1996;51(7):661-663.  
Comment in: *Thorax*. 1996;51(7):659-660.
11. Jones AL, Elton R, Flanagan R. National Poisons Information Service London, Guy's and St Thomas' Hospital Trust, UK Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning *QJM* 1999;92(10):573-578.
12. Drault JN, Baelen E, Mehdaoui H, Delord JM, Flament F. Service de Reanimation polyvalente, centre hospitalier universitaire de Fort-de-France, France Massive paraquat poisoning. Favorable course after treatment with n-acetylcysteine and early hemodialysis. *Ann Frn Anesth Reanim* 1999;18(5):534-537.
13. Suntres ZE, Shek PN. Operational Medicine Division, Defence and Civil Institute of Environmental Medecine, North York, Ontario, Canada. Suntres ZE, Shek PN.



Intratracheally administered liposomal alpha-tocopherol protects the lung against long-term toxic effects of paraquat. *Biomed Environ Sci* 1995;8(4):289-300.

14. Eisenman A, Armali Z, Raikhlin-Eisenkraft B, Bentur L, Bentur Y, Guralnik L, Enat R.

Department of Internal Medicine B, Rambam Medical Center, Haifa, Israel. [a\\_eisenman@rambam.health.gov.il](mailto:a_eisenman@rambam.health.gov.il) Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. Nitric oxide inhalation for paraquat-induced lung injury. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36(6):575-584.

Comment in: *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(6):585-586.

15. Lheureux P, Leduc D, Vanbinst R, Askenasi R. Emergency Department, Erasme University Hospital, Brussels, Belgium. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995;107(1):285-289.

16. Daisley H Jr, Simmons V. Department of Pathology, General Hospital, San Fernando, Trinidad. Forensic analysis of acute fatal poisonings in the southern districts of Trinidad. *Vet Hum Toxicol* 1999;41(1):23-25.

17. Thomsen CB, Munch M. Nefrologisk afdeling, Hvidovre Hospital. Paraquat poisoning. Treatment and prognosis. *Ugeskr Laeger* 1995;157(31):4355-4357.

18. Bajo Bajo A, Sanz Ortega F, Santos Perez ME, Thomson Okatsu K, Zapico Alvarez N, Garcia Perez A. Servicio de Urgencias, Hospital Clinico, Salamanca. Fatal paraquat poisoning. *An Med Interna* 1996;13(2):79-80.

19. Yang TS, Chang YL, Yen CK. Department of Applied Biology, Pig Research Institute Taiwan, ROC. Haemoperfusion treatment in pigs experimentally intoxicated by paraquat. *Hum Exp Toxicol* 1997;16(12):709-715.

20. Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S, Fukuda A, Arita S, Kohama A. Department of Emergency and Critical Care Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993;12(4):323-327.

21. Kuwahara M, Takagi N, Nishitani M, Matsushita K, Nakamura K, Fujisaki N. Department of Urology, Fujisaki Hospital. Hemoperfusion and plasma exchange therapy in patients with paraquat poisoning. *Hinyokika Kyo* 1994;40(5):439-442.

22. Kalabalikis P, Hatzis T, Papadatos J, Gionis D, Danou F, Vlachos P. Pediatric Intensive Care Unit, Agia Sophia Children's Hospital, Athens, Greece. *Vet Hum Toxicol* 2001;43(1):31-33.

23. Elimination of paraquat. Bismuth C, Scherrmann JM, Garnier R, Baud FJ, Pontal PG. Elimination of paraquat. *Dev Toxicol Environ Sci* 1986;12:347-356.

24. Chollet A, Muszynsky J, Bismuth C, Pham J, El Khouly M, Surugue R. Hypo-oxygenation in paraquat poisoning. A propos of 6 cases. *Toxicol Eur Res* 1983;5(2):71-75.

25. Maruyama K, Takeuchi M, Chikusa H, Muneyuki M. Reduction of intrapulmonary shunt by low-dose inhaled nitric oxide in a patient with late-stage respiratory distress associated with paraquat poisoning. *Intensive Care Med* 1995;21(9):778-779.

26. Koppel C, von Wissmann C, Barckow D, Rossaint R, Falke K, Stoltenburg-Didinger G, Schnoy Universitätsklinikum Rudolf Virchow, Standort Charlottenburg, Freie Universität Berlin, Germany. Inhaled nitric oxide in advanced paraquat intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(2):205-214.

27. Franzen D, Baer F, Heitz W, Mecking H, Eidt S, Kaferstein H, Baldamus CA, Curtius JM, Hopp HW, Wassermann K. Department of Medicine, University of Cologne, Germany. Failure of radiotherapy to resolve fatal lung damage due to paraquat poisoning. *Chest* 1991;100(4):1164-1165.

28. Talbot AR, Barnes MR. Department of Critical Care Medicine, Changhua Christian Hospital, Taiwan. Radiotherapy for the treatment of pulmonary complications of paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1988;7(4):325-332.
29. Talbot AR, Barnes MR, Ting RS. Department of Critical Care Medicine, Changhua Christian Hospital, Taiwan, ROC. Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *Br J Radiol* 1988 ;61(725):405-408.
30. Savy FP, Duval G, Her B, Canu P, Fintelz P. Service de Pneumologie, Hopital Fred Isautier, Saint-Pierre. Failure of chemotherapy and radiotherapy in pulmonary fibrosis caused by paraquat. *Ann Fr Anesth Reanim* 1988;7(2):159-161.
31. Shirahama M, Sakemi T, Osato S, Sanai T, Rikitake O, Wada S. Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Japan. Recovery after radiotherapy from severe interstitial pneumonia due to paraquat poisoning. *Jpn J Med* 1987;26(3):385-387.
32. Webb DB, Williams MV, Davies BH, James KW. Resolution after radiotherapy of severe pulmonary damage due to paraquat poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6426):1259-1260.
33. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR, Spiliopoulos A. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning *Thorax* 1998;53(7):620-621.  
Comment in: *Thorax* 1998 ;53(7):619.
34. The Toronto Lung Transplant group. Sequential bilateral lung transplantation for paraquat poisoning. A case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89(5):734-742.
35. Addo E, Poon-King T. Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *Lancet* 1986;1(8490):1117-1120.
36. Addo E, Ramdial S, Poon-King T High dosage cyclophosphamide and dexamethasone treatment of paraquat poisoning with 75% survival. *West Indian Med J* 1984;33(4):220-226.
37. Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. Department of Internal Medicine, Akademisch Ziekenhuis, Paramaribo, Suriname. High-dose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992 ;11(2):129-134.
38. Ariyama J, Shimada H, Aono M, Tsuchida H, Hirai KI. Department of Anesthesiology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan. Propofol improves recovery from paraquat acute toxicity in vitro and in vivo. *Intensive Care Med* 2000;26(7):981-987.
39. Shahar E, Keidar I, Hertzeg E, Barzilay Z. Pediatric Intensive Care Unit, Chaim Sheb Medical Center, Tel-Hashomer, Israel. Effectiveness of vitamin E and colchicine in amelioration of paraquat lung injuries using an experimental model. *Isr J Med Sci* 1989;25(2):92-94.
40. So KL, de Buijzer E, Gommers D, Kaisers U, van Genderen PJ, Lachmann B. Dept of Anesthesiology, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands. Surfactant therapy restores gas exchange in lung injury due to paraquat intoxication in rats. *Eur Respir J* 1998;12(2):284-287.
41. Salmons M, Donnini M, Perin L, Diomede L, Romano M, Marini MG, Tacconi MT, Luisetti M. Laboratory for Enzyme Research, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy. A novel pharmacological approach for paraquat poisoning in rat and A549 cell line using ambroxol, a lung surfactant synthesis inducer. *Food Chem Toxicol* 1992;30(9):789-794.
42. Chen N, Bowles MR, Pond SM. University of Queensland Department of Medicine, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Australia. Prevention of paraquat toxicity in

suspensions of alveolar type II cells by paraquat-specific antibodies. *Hum Exp Toxicol* 1994;13(8):551-557.

43. Nagao M. Production and toxicological application of anti-paraquat antibodies. *Nippon Hoigaku Zasshi* 1989;43(2):134-147.

44. Nagao M, Takatori T, Wu B, Terazawa K, Gotouda H, Akabane H. Department of Legal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan. Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1989;8(2):121-123.