

5 TOXICOLOGIA DE PRAGUICIDAS

Toxicologia é uma ciência multidisciplinar, que estuda a interação entre o organismo e um agente químico capaz de produzir uma resposta prejudicial, destruindo uma vida ou comprometendo uma função.

Os praguicidas químicos integram o conjunto das substâncias “xenobióticas” (estranhas ao organismo) e são considerados agentes tóxicos. Todos apresentam um certo grau de toxicidade, podendo provocar danos aos organismos.

A interação de um agente tóxico, como o praguicida, com o organismo provoca diversos sinais ou sintomas específicos e é denominada **intoxicação**.

Existem três tipos de intoxicação: aguda, subcrônica e crônica. Na **intoxicação aguda**, os sintomas surgem rapidamente, no máximo algumas horas após um curto período de exposição aos produtos tóxicos. Pode ocorrer de forma leve, moderada ou grave, dependendo da quantidade de substância absorvida e da sensibilidade do organismo. A **intoxicação subcrônica** ocorre por exposição moderada ou pequena a produtos altamente tóxicos ou medianamente tóxicos e tem aparecimento mais lento. Os sintomas são subjetivos e vagos, tais como dor de cabeça, fraqueza, mal-estar, dor de estômago, sonolência, entre outros. A **intoxicação crônica** caracteriza-se por surgimento tardio, após meses ou anos, por exposição pequena ou moderada a um ou múltiplos produtos tóxicos, acarretando danos irreversíveis, do tipo paralisias e câncer, entre outros.

A intoxicação não é reflexa de uma relação simples entre o produto e a pessoa exposta. Vários fatores participam de sua determinação, como:

- as características químicas e toxicológicas do produto;
- a concentração ambiental e/ou a dose de exposição do agente químico (principal fator de toxicidade em toda exposição profissional ou acidental);
- vias de absorção;
- grau de exposição (depende da quantidade de partículas de produto que ficam suspensas no ar e entram em contato com o trabalhador);
- tempo de exposição;
- frequência da exposição;

- suscetibilidade individual (condição intrínseca de o organismo reagir frente a uma agressão por um agente químico);
- exposição a um único produto ou a vários deles.

5.1 VIAS DE ABSORÇÃO

Do ponto de vista toxicológico, um agente poderá apresentar-se fisicamente como um líquido, sólido ou gasoso (névoas e vapores). Os gases oferecem elevado perigo pelo fato de serem inalados rapidamente para os pulmões. Agentes químicos, sob a forma de partículas sólidas ou gotículas, oferecem também risco à saúde por inalação, ingestão e contato com a pele. As principais vias de absorção responsáveis pelas intoxicações originadas pelo manuseio e/ou uso inadequado de agentes tóxicos constam nas Seções seguintes.

5.1.1 VIA CUTÂNEA (DÉRMICA)

A via dérmica é a porta de entrada mais freqüente das intoxicações por praguicidas, principalmente através das mãos, braços, pescoço, face e couro cabeludo que estão particularmente expostos quando se manipulam produtos. Olhos, boca e língua também são bastante vulneráveis.

A absorção ocorre através do contato do produto (pó, líquido ou gás) com a pele, por respingos, névoa de pulverização ou pelo uso de roupas contaminadas.

A absorção do agente tóxico por via dérmica depende de fatores como formulação, tempo de exposição, hidro e lipossolubilidade, grau de ionização, tamanho da molécula e hidrólise do composto nas condições de pH da epiderme e derme, estados de hidratação da camada de queratina, umidade ambiental, temperatura do corpo e do ambiente, luz solar.

Quando um agente tóxico entra em contato com a pele, pode:

- ser barrado efetivamente pelo suor ou pela própria pele;
- reagir com a superfície da pele produzindo uma irritação primária;
- combinar-se com proteínas dos tecidos e produzir uma sensibilização;
- penetrar através da pele e ingressar na corrente sangüínea.

Como a transpiração aumenta a absorção através da pele, devem ser tomados cuidados especiais em dias quentes.

5.1.2 VIA RESPIRATÓRIA (INALATÓRIA)

A via inalatória é uma das principais vias de entrada de praguicidas no organismo em aplicações que produzem gases, vapores, fumos, fumaças, neblinas, poeiras, principalmente se realizadas em espaços confinados ou sob condições inadequadas de arejamento.

Temos como agentes facilitadores do processo de intoxicação, a extensa área alveolar (uma pessoa adulta pode ter aproximadamente 700 milhões destes alvéolos), altamente permeável e ricamente vascularizada. Quando uma partícula consegue chegar até um alvéolo, este é inutilizado, impedindo a ocorrência da troca gasosa, possibilitando a penetração dos gases tóxicos no sangue. Quanto mais alvéolos estiverem inutilizados, maiores as evidências das doenças pulmonares.

Para uma partícula ou gotícula ser inalada e atingir os pulmões (alvéolos), é necessário que a mesma tenha diâmetro menor do que 1 micra. Portanto, cuidados devem ser adotados, como o uso de máscaras apropriadas, para reduzir o risco de intoxicação por inalação, quando do emprego das nebulizações térmicas ou frias a Ultra Baixo Volume (UBV). Ambas produzem gotas de pequeno diâmetro, sendo que em parte, as gotículas aspergidas, nos dois tipos de nebulização, possuem diâmetros inferiores a 10 micrometros (ver Seção 1.4, Capítulo II).

Os equipamentos de pulverização com bico em leque, utilizados nas borrifações de ação residual, no entanto, mesmo produzindo gotículas com tamanho médio ao redor de 200 micrometros, também podem causar intoxicações. Tais gotículas ficam retidas nas mucosas do trato respiratório alto (nariz e faringe), são deglutidas e podem, por via digestiva, ser absorvidas.

5.1.3 VIA DIGESTIVA (ORAL)

Constitui o meio menos provável de intoxicação em situação de uso normal. No entanto, imprudências como comer, beber, fumar com as mãos contaminadas, ou mesmo, guardar produtos em embalagens não originais, que podem ser confundidas com alimentos ou bebidas, podem levar à ingestão acidental, que é particularmente perigosa. A absorção dos princípios ativos ingeridos é rápida, o que significa que tais intoxicações podem ser fatais se não tratadas imediatamente.

Diversos fatores influenciam a absorção de substâncias químicas pela parede gastrointestinal: formulação, solvente e propriedades físico-químicas do produto.

5.2 GRUPOS QUÍMICOS E VIAS DE ABSORÇÃO

As principais vias de absorção dos praguicidas pelo organismo humano, de acordo com o grupo químico, são indicados no Quadro 8.

Quadro 8: Vias de absorção pelo organismo humano dos praguicidas utilizados na área da Saúde.

ORGANOCLORADADOS: São de apreciável absorção cutânea, já que são altamente lipossolúveis. São também absorvidos por via oral e respiratória.
ORGANOFOSFORADOS: São absorvidos por via dérmica, respiratória e digestiva. A absorção dérmica é a via principal de penetração nos envenenamentos ocupacionais, sendo tão tóxica como a via oral.
CARBAMATOS: As vias principais das intoxicações são oral, respiratória e dérmica.
PIRETRÓIDES: Por serem altamente lipófilos, os piretróides passam facilmente através das membranas celulares e se absorvem por via dérmica, respiratória e oral.

5.3 TOXICIDADE

As características tóxicas de uma substância ou composto químico são avaliadas por experimentações em animais de laboratório. A avaliação toxicológica do produto permite a detecção de possíveis efeitos graves para a saúde que possam impedir o registro e a utilização de um determinado praguicida. No caso presente, estará em foco a ação dos praguicidas sobre animais de sangue quente.

5.3.1 DADOS TOXICOLÓGICOS AGUDOS

A toxicidade aguda (produzida por dose única e excessiva, por qualquer via de absorção) é a maneira mais comum de expressar o poder letal de uma substância ou composto químico, sendo geralmente expressa como dose letal mediana 50 e concentração letal mediana 50.

5.3.1.1 DOSE LETAL MEDIANA 50 (DL50)

É a quantidade, em miligramas da substância por quilograma de peso corpóreo (mg/kg), necessária para provocar a morte em 50 % do lote de animais submetidos ao experimento.

Para o bioensaio da DL50, pelo menos 4 doses crescentes do produto químico são selecionadas, de tal maneira que a menor dose não provoque mortes e a dose maior provoque 100 % de mortalidade na amostra examinada. Assim, em geral, **quanto**

mais alta é a DL50 de um determinado praguicida, menor será risco de intoxicação.

Os bioensaios para a determinação da DL50 podem ser realizados pelas vias oral, dérmica, intraperitoneal, subcutânea, intravenosa e intramuscular. A **dose letal 50 % oral** (DL50 oral) é a dose única que provoca a morte de 50 % dos animais testados em até 14 dias após sua administração por via oral. A **dose letal 50 % dérmica** (DL50 dérmica) é a dose única que, após o contato por 24 horas com a pele (tanto intacta quanto escoriada), provoca a mortalidade de 50 % em até 14 dias após a administração. O animal eleito para este teste é o rato.

5.3.1.2 CONCENTRAÇÃO LETAL MEDIANA 50 (CL50 INALATÓRIA)

É utilizada para avaliar a toxicidade aguda pela via respiratória. É a concentração de uma substância química em mg/m³ no ambiente, capaz de provocar a morte em 50 % dos animais após uma exposição mínima de 60 minutos. Os testes são realizados em câmaras fechadas de volumes definidos nas quais uma aparelhagem apropriada asperge uniformemente as substâncias em partículas com diâmetro igual ou inferior a 3 micrometros. O animal utilizado também é o rato.

5.3.2 DADOS TOXICOLÓGICOS CRÔNICOS

São informações a respeito da toxicidade acumulativa de um agente tóxico, obtidas pela exposição contínua a um produto durante um período prolongado.

5.3.2.1 ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO EM CURTO PRAZO

É a dose do produto químico, expressa em miligrama de praguicida por quilograma de peso corpóreo (mg/kg), que pode ser ingerida diariamente sem apresentar sinais ou sintomas. É obtida por administração de doses pequenas, diárias, do agente na dieta dos animais de experimentação (rato), por um período de 90 dias.

5.3.2.2 ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO EM LONGO PRAZO

São informações toxicológicas obtidas a partir da administração de doses pequenas, diárias, do agente na dieta de ratos, durante período de tempo equivalente à metade da vida normal dos animais.

5.3.3 LESÕES OCULARES

Os dados toxicológicos neste caso, são obtidos a partir da instilação do agente nas mucosas oculares do animal, sem posterior lavagem dentro de 24 horas, e observação posterior por sete dias. Utiliza-se coelho.

5.3.4 LESÕES DÉRMICAS

Os dados toxicológicos são obtidos, neste caso, a partir da aplicação do agente na pele do animal (coelho), em dois sítios: um intacto e outro escoriado, sem que haja rompimento da rede capilar. A pele não é lavada dentro de 24 horas e a irritação é registrada em até 72 horas após a aplicação.

5.3.5 SENSIBILIZAÇÃO DÉRMICA

São dados toxicológicos obtidos a partir da exposição de animais a baixas concentrações do agente, tanto por contato dérmico como por injeções intradérmicas, com o objetivo de observar alterações imunológicas.

5.3.6 EFEITOS NEUROTÓXICOS

São dados obtidos a partir da administração oral de doses próximas à DL50, em galinhas Leghorn, observando-se alterações de comportamento e de controle motor durante 14 dias. Ao final do período de observação, os animais são sacrificados e o sistema nervoso central, incluindo o tecido mielínico, é submetido à análise histopatológica. São utilizadas aves, devido à maior sensibilidade do seu sistema nervoso central.

5.3.7 PROPRIEDADES CARCINOGENICAS

Os dados relativos à carcinogênese são obtidos a partir da administração de doses diárias do agente na dieta de ratos por período equivalente à metade da vida normal dos animais. Estes, ao final do experimento, são sacrificados e submetidos a exames histopatológicos. Os efeitos carcinogênicos devem ser observados em, no mínimo, duas espécies de animais de laboratório.

5.3.8 PROPRIEDADES TERATOGÊNICAS

Os efeitos sobre o feto são observados a partir da administração de doses diárias do agente na dieta de ratas, durante o período da organogênese, isto é, entre o 6.º e o 16.º dias de prenhez.

5.3.9 PROPRIEDADES MUTAGÊNICAS

Os efeitos mutagênicos em espermatozóides são obtidos a partir da administração intravenosa de doses diárias do agente tóxico em ratos machos, durante um período de cinco dias do pré-acasalamento.

5.3.10 EFEITOS TÓXICOS SOBRE A REPRODUÇÃO

Efeitos sobre a reprodução dos animais, quando o agente é administrado por três gerações consecutivas. Visa a observar o grau de reprodução, interesse sexual e fertilidade de ratos machos e fêmeas.

5.4 TOXICIDADE DOS PRAGUICIDAS

O Quadro 9 indica os efeitos tóxicos provocados pelos praguicidas de acordo com o grupo químico.

Quadro 9: Efeitos tóxicos provocados pelos praguicidas utilizados na área da Saúde.

ORGANOCLORADADOS: Apresentam, dentre outros, efeito cancerígeno, mutagênico e neurotóxico. Nos casos agudos, atuam no sistema nervoso central (SNC), impedindo a transmissão nervosa normal, resultando em alterações do comportamento, do equilíbrio, da atividade da musculatura involuntária, distúrbios sensoriais e depressão dos centros vitais, particularmente da respiração (afetam o equilíbrio sódio/potássio). Tem ação estimulante sobre as enzimas metabolizantes de drogas. Ao penetrarem no organismo, têm efeito cumulativo e concentram-se nos tecidos adiposos, especialmente no abdômen, cérebro e fígado. A eliminação se faz pela urina, cabendo destacar também a eliminação pelo leite materno.

ORGANOFOSFORADOS: Ao penetrarem no organismo, os organofosforados não são acumulados nos tecidos, sendo facilmente degradados e excretados pela urina. No entanto, a toxicidade aguda é importante para os mamíferos. Todos os organofosforados agem como inibidores da enzima colinesterase, impedindo a atuação desta sobre a acetilcolina, provocando sérias conseqüências nos organismos animais. Os efeitos tóxicos dos organofosforados são devido ao grande acúmulo da acetilcolina nas terminações nervosas. A acetilcolina é um importante transmissor de impulsos nervosos, ou neurotransmissor. Em condições normais, o organismo a destrói, pela ação da colinesterase, quase instantaneamente à medida que ela vai sendo liberada,

dando origem à colina e ácido acético. Uma vez em excesso, é intensamente prejudicial, já que o funcionamento de glândulas, músculos e do sistema nervoso (inclusive o cérebro) é alterado.

CARBAMATOS: A principal forma de intoxicação de pessoas que tem contato excessivo com este praguicida é pela inibição da enzima colinesterase, de modo muito parecido com os praguicidas organofosforados. Este processo, no entanto, tem a diferença de não ser estável, ser geralmente reversível e muito mais rápido que no caso dos organofosforados.

Trabalhos experimentais mostraram que os carbamatos apresentam a dose eficaz mediana, ou dose que produz sinais clínicos em 50% dos animais de experiência, bem mais afastada da dose letal 50% (DL 50) do que os organofosforados. Com isso, embora as intoxicações possam ser igualmente graves, quando surgem os primeiros sintomas de intoxicação, a dose absorvida está bastante longe da dose letal, o que torna os carbamatos menos perigosos. A recuperação começa em pouco tempo já que estes são rapidamente metabolizados pelos organismos humanos e eliminados pela urina, não se acumulando no organismo.

Os praguicidas carbamatos possuem, além da inibição reversível da acetilcolinesterase, outros efeitos bioquímicos e farmacológicos, incluindo um decréscimo de atividade metabólica do fígado, alterações dos níveis de serotonina no sangue e um decréscimo da atividade da glândula tireóide.

PIRETRÓIDES: Os piretróides sintéticos atuam no sistema nervoso central e periférico, interagindo com os canais de sódio, tanto nos mamíferos quanto nos insetos. Em doses muito altas, despolarizam completamente a membrana da célula nervosa e bloqueiam a excitabilidade, podendo produzir danos permanentes ou durante um longo tempo nos nervos periféricos. Nas provas de laboratório, verifica-se que os piretróides sintéticos são bastante tóxicos para peixes e artrópodes aquáticos, assim como para as abelhas, porém na prática os efeitos adversos são pequenos. Para pássaros, a toxicidade destes praguicidas é baixa.

Os piretróides sintéticos são geralmente metabolizados no organismo dos mamíferos e excretados, não se acumulando nos tecidos.