

Herbicidas – Intoxicação

Adriana Mello Barotto
Coordenadora clínica do CIT/SC
adrianambarotto@hotmail.com
Março/2014

Objetivos da Aula

- 1) Despertar para a possibilidade de intoxicação por herbicidas, principalmente nos agricultores (ou familiares) que se apresentem com sinais e sintomas inespecíficos e ou presença de algumas doenças crônicas.
- 2) Estimular os profissionais de saúde a realizarem uma anamnese, focada na história laboral (exposição ocupacional), tipos de veneno, frequência e modo de utilização dos agrotóxicos.
- 3) Salientar a importância da avaliação clínica e o peso da história de exposição ao veneno, frente a ausência de marcadores bem definidos para estabelecimento denexo causal.

Na sua unidade básica de saúde você já fez algum diagnóstico de intoxicação por herbicida ou outro agrotóxico?

Introdução

- Brasil e EUA são os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (em 2012 – EUA movimentou US\$ 12,9 bilhões e Brasil US\$ 9,7 bilhões).
- Em relação as classes de uso cerca de **40% dos produtos vendidos são herbicidas**, 31% fungicidas, 24% inseticidas e 5% outros.
- Estima-se que para cada caso notificado de intoxicação por agrotóxicos, existam 50 outros não notificados.
- Grupos populacionais expostos:
 - 1- Direta: trabalhadores (trabalhadores da agropecuária, saúde pública (controle de vetores), empresas desinsetizadoras, indústrias de agrotóxicos, transporte e comércio de produtos agropecuários).
 - 2- Indireta: consumidores

Classes de Uso	Principais Grupos Químicos
INSETICIDAS	Piretróides
	Organofosforados
	Carbamatos
HERBICIDAS	Glifosato
	Paraquat
	Fenoxiácidos e derivados
	Triazinas
FUNGICIDAS	Ditiocarbamatos/Tiocarbamatos
	Triazinas e Triazóis
	Oxicloreto de Cobre

Herbicidas

- Herbicidas (herbi: erva, cida: matar) são produtos químicos utilizados para o controle de ervas classificadas como “daninhas” (plantas indesejadas).
- Com a criação de alimentos transgênicos (ex: soja, milho) houve aumento no consumo de herbicidas, principalmente o glifosato.
- Estudo analisou os receituários agronômicos do RS e as principais classes de agrotóxicos encontradas foram os herbicidas (54% herbicidas, 24% inseticidas e 13% fungicidas).

Herbicidas

- As informações oficiais em relação à intoxicação por agrotóxicos não refletem a realidade.
- A maioria das intoxicações notificadas são agudas, e mesmo assim subnotificadas. Existem poucas informações epidemiológicas em relação as intoxicações crônicas.
- As pesquisas a respeito das intoxicações crônicas vem aumentando em nível mundial.
- Os agricultores estão expostos a vários agrotóxicos simultaneamente, o que dificulta a interpretação denexo causal nos estudos e na clínica.
- Desconhecimento a respeito do sinergismo entre as várias classes de agrotóxicos (interações).

Ingredientes ativos registrados na classe de uso dos Herbicidas. Sistema Agrofit, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Mapa, mar/2014.



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
 Secretaria de Defesa Agropecuária
 Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal
 Coordenação de Fiscalização de Agrotóxicos

Qtd. Produtos
113

Relatório Consolidado de Ingredientes Ativos

Nome Comum	Nr. Anvisa	Grupo Químico	Classe(s)
acetocloro	A24	cloroacetanilida	Herbicida
acifluorfem	A05	éter difenilico	Herbicida
Acifluorfem-sódico	A05-1	éter difenilico	Herbicida
alacloro	A06	cloroacetanilida	Herbicida
ametrina	A11	triazina	Herbicida
amicarbazona	A41	triazolinona	Herbicida
Aminopiralde	A53	ácido piridiniloxialcanóico	Herbicida
asulam	A12	sulfanililcarbamato	Herbicida
atrazina	A14	triazina	Herbicida
azimsulfurom	A30	sulfoniluréia	Herbicida
bentazona	B03	benzotiadiazinona	Herbicida
Bispirbaque-sódico	B33.1	ácido pirimidiniloxibenzóico	Herbicida
bromacila	B11	uracila	Herbicida
brometo de metila	B22	alifático halogenado	Formicida/Fungicida/Herbicida/Inseticida/Nematocida
butralina	B25	dinitroanilina	Herbicida/Regulador de Crescimento
butroxiidim	B34	oxima ciclohexanodiona	Herbicida
carfentrazona-etilica	C49	triazolona	Herbicida
cialofope-butílico	C54	ácido ariloxifenoxipropiônico	Herbicida
cianazina	C08	triazina	Herbicida

Produtos comerciais registrados na classe de uso dos Herbicidas. Sistema Agrofit, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento/Mapa, mar/2014.



MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO
Secretaria de Defesa Agropecuária
Departamento de Defesa e Inspeção Vegetal
Coordenação de Fiscalização de Agrotóxicos

Qtd. Produtos
546

Relatório Consolidado de Produtos Formulados

Situação do Produto:

Nr. Reg MAPA	Marca Comercial	Ingred. Ativo(Grupo Químico)	Conc. I.A.	Classe(s)	Classe Tóx. Amb.	Registrante
5806	Accent	nicosulfurom (sulfoniluréia)	750 g/kg	Herbicida	I III	DU PONT DO BRASIL S.A. - Barueri (Alphaville)
5208	Accurate	metsulfurom-metilico (sulfoniluréia)	600 g/kg	Herbicida	III III	CHEMINOVA BRASIL LTDA.
2093	Acert	propaquizafope (ácido ariloxifenoxipropiônico)	100 g/L	Herbicida	III II	MILENIA AGROCIÊNCIAS S.A. - Londrina
712	Aclamadorbr	atrazina (triazina)	500 g/L	Herbicida	II II	OURO FINO QUÍMICA LTDA.
10911	Actend	trifloxissulfurom-sódico (sulfoniluréia)	750 g/kg	Herbicida	III III	SYNGENTA PROTEÇÃO DE CULTIVOS LTDA.
1595	Advance	diurom (uréia) hexazinona (triazinona)	533 g/kg 67 g/kg	Herbicida	III II	DU PONT DO BRASIL S.A. - Barueri (Alphaville)
88507	Afalon SC	linurom (uréia)	450 g/L	Herbicida	III II	MILENIA AGROCIÊNCIAS S.A. - Londrina
6010	Afalon 450 SC	linurom (uréia)	450 g/L	Herbicida	III II	MILENIA AGROCIÊNCIAS S.A. - Londrina
1007	Affinity 400 EC	carfentrazona-etílica (triazolona)	400 g/L	Herbicida	II II	FMC QUÍMICA DO BRASIL LTDA - Campinas
6607	Affinity 400 WP	carfentrazona-etílica (triazolona)	400 g/kg	Herbicida	III II	FMC QUÍMICA DO BRASIL LTDA - Campinas
538804	Agimix	alacrolo (cloroacetanilida) atrazina (triazina)	260 g/L 260 g/L	Herbicida	II II	MILENIA AGROCIÊNCIAS S.A. - Londrina



The Agricultural Health Study

Answering questions
about farming and health
Please stay involved!

What we found:

- Farmers have a higher risk for developing some cancers, including prostate cancer.
- Gloves Matter! Use of chemically resistant gloves can reduce pesticide exposure 50-80%.
- Rotenone and paraquat are linked to increased risk of developing Parkinson's disease.
- Allergic asthma in men and women may be associated with use of some organophosphate insecticides.
- Accidental high pesticide exposure events may affect health later in life.
- Diabetes and thyroid disease risk may increase for users of some organochlorine chemicals.

The AHS is a multi-agency project led jointly by



NIH National Institute of
Environmental Health Sciences



EPA
Environmental Protection Agency

NIOSH
National Institute for Occupational Safety and Health



Why we need the study:

- More than a million Americans work in agriculture.
- The health risks and benefits of farming are not well studied.
- The (AHS) began in 1993 to better understand agricultural factors related to health and, ultimately, to protect the health of farm families.

Why the study needs you:

- Your continued involvement helps future generations of farmers live healthier lives.
- Your participation will ensure that the results best reflect the experience of all farm families.

Please complete the next AHS survey when you receive it, regardless of your health status or whether you are still farming.

1-800-424-7883
www.aghealth.org

11 Feb 2011: NIH study finds two pesticides associated with Parkinson's disease

New research shows a link between use of two pesticides, **rotenone** and **paraquat**, and Parkinson's disease. People who used either pesticide developed Parkinson's disease approximately 2.5 times more often than non-users.

NIH RADIO

NIH study finds two pesticides associated with Parkinson's disease



Environmental Factor

Your Online Source
for NIEHS News

November 2011

[November 2011 Cover Page](#)

[Print Whole Issue](#)

[Previous Issues](#)

[Subscribe](#)

[RSS Feed](#)

[« Previous](#) [Next »](#)

A⁺ A⁻

High pesticide exposure associated with cognitive decline

By Robin Arnette
November 2011

Farmers routinely apply pesticides to crops, but this common occurrence can sometimes result in farmers being exposed to the chemicals. Although these accidental exposures don't propel farmers to seek medical attention, they still may have long-term health consequences. That's why researchers are now focusing on these high pesticide exposure events or HPEEs to better understand how they impact human health.

"We know that if a person suffers pesticide poisoning there may be long-term cognitive consequences, but our study shows that you don't need to be poisoned to have effects"

Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia ☆

Rudolph P. Rull^{a,b,*}, Robert Gunier^a, Julie Von Behren^a, Andrew Hertz^a, Vonda Crouse^c, Patricia A. Buffler^d, Peggy Reynolds^{a,b}

^a Northern California Cancer Center, 2001 Center Street, Suite 700, Berkeley, CA 94704, USA

^b Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

^c Children's Hospital Central California, Madera, CA, USA

^d School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 December 2008

Received in revised form

25 July 2009

Accepted 31 July 2009

Available online 22 August 2009

Keywords:

Agricultural pesticides

Cancer

Childhood leukemia

Environmental exposure

Epidemiology

Geographic information systems

ABSTRACT

Ambient exposure from residential proximity to applications of agricultural pesticides may contribute to the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Using residential histories collected from the families of 213 ALL cases and 268 matched controls enrolled in the Northern California Childhood Leukemia Study, the authors assessed residential proximity within a half-mile (804.5 m) of pesticide applications by linking address histories with reports of agricultural pesticide use. Proximity was ascertained during different time windows of exposure, including the first year of life and the child's lifetime through the date of diagnosis for cases or reference for controls. Agricultural pesticides were categorized *a priori* into groups based on similarities in toxicological effects, physicochemical properties, and target pests or uses. The effects of moderate and high exposure for each group of pesticides were estimated using conditional logistic regression. Elevated ALL risk was associated with lifetime moderate exposure, but not high exposure, to certain physicochemical categories of pesticides, including organophosphates, chlorinated phenols, and triazines, and with pesticides classified as insecticides or fumigants. A similar pattern was also observed for several toxicological groups of pesticides. These findings suggest future directions for the identification of specific pesticides that may play a role in the etiology of childhood leukemia.

A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort.

Weichenthal S¹, Moase C, Chan P.

Author information



Erratum in

Cien Saude Colet. 2012 Mar;17(3):809.

Abstract

We reviewed epidemiologic evidence related to occupational pesticide exposures and cancer incidence in the Agricultural Health Study (AHS) cohort. Studies were identified from the AHS publication list available on a Medline/PubMed database search in March 2009. Findings related to lifetime-days and/or intensity-weighted lifetime-days of pesticide use are the primary focus of this review, because these measures allow for the evaluation of potential exposure-response relationships. Most of the 32 pesticides examined were not strongly associated with cancer incidence in pesticide applicators. Increased rate ratios and positive exposure response patterns were reported for 12 pesticides currently registered in Canada and/or the United States. Exposure misclassification is also a concern in the AHS and may limit the analysis of exposure-response patterns. Epidemiologic evidence outside the AHS remains limited with respect to most of the observed associations, but animal toxicity data support the biological plausibility of relationships observed six pesticides. Continued follow-up is needed to clarify associations reported to date. In particular, further evaluation of registered pesticides is warranted.

Review

Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review

Wissem Mnif ^{1,2}, Aziza Ibn Hadj Hassine ¹, Aicha Bouaziz ¹, Aghleb Bartegi ³, Olivier Thomas ⁴
and Benoit Roig ^{4,*}

Many chemicals that have been identified as endocrine disruptors are pesticides [7-11]. About 105 substances can be listed, and most of them are shown in Table 1. Of these, 46% are insecticides, 21% herbicides and 31% fungicides; some of them were withdrawn from general use many years ago but are still found in the environment (ex. DDT and atrazine in several countries).

EDCs act mainly by interfering with natural hormones because of their strong potential to bind to estrogen or androgen receptors [12] as shown in Table 1. In particular, EDCs can bind to and activate various hormone receptors (AR, ER, AhR, PXR, CAR, ERR) and then mimic the natural hormone's action (agonist action). EDCs may also bind to these receptors without activating them. This antagonist action blocks the receptors and inhibits their action. Finally, EDCs may also interfere with the synthesis, transport, metabolism and elimination of hormones, thereby decreasing the concentration of natural hormones. For example, thyroid hormone production can be inhibited by some ten endocrine disruptor pesticides (amitrole, cyhalothrin, fipronil, ioxynil, maneb, mancozeb, pentachloronitrobenzene, prodiamine, pyrimethanil, thiazopyr, ziram, zineb, not shown in Table 1) [13-16].

“Ligam-se aos receptores hormonais ativando (agonistas) - mimetizando o hormônio natural, ou ligam-se sem ativar os receptores (antagonistas) - inibem ação do hormônio natural... Também podem interferir na síntese, transporte, metabolismo e eliminação dos hormônios”.



Publications

2013

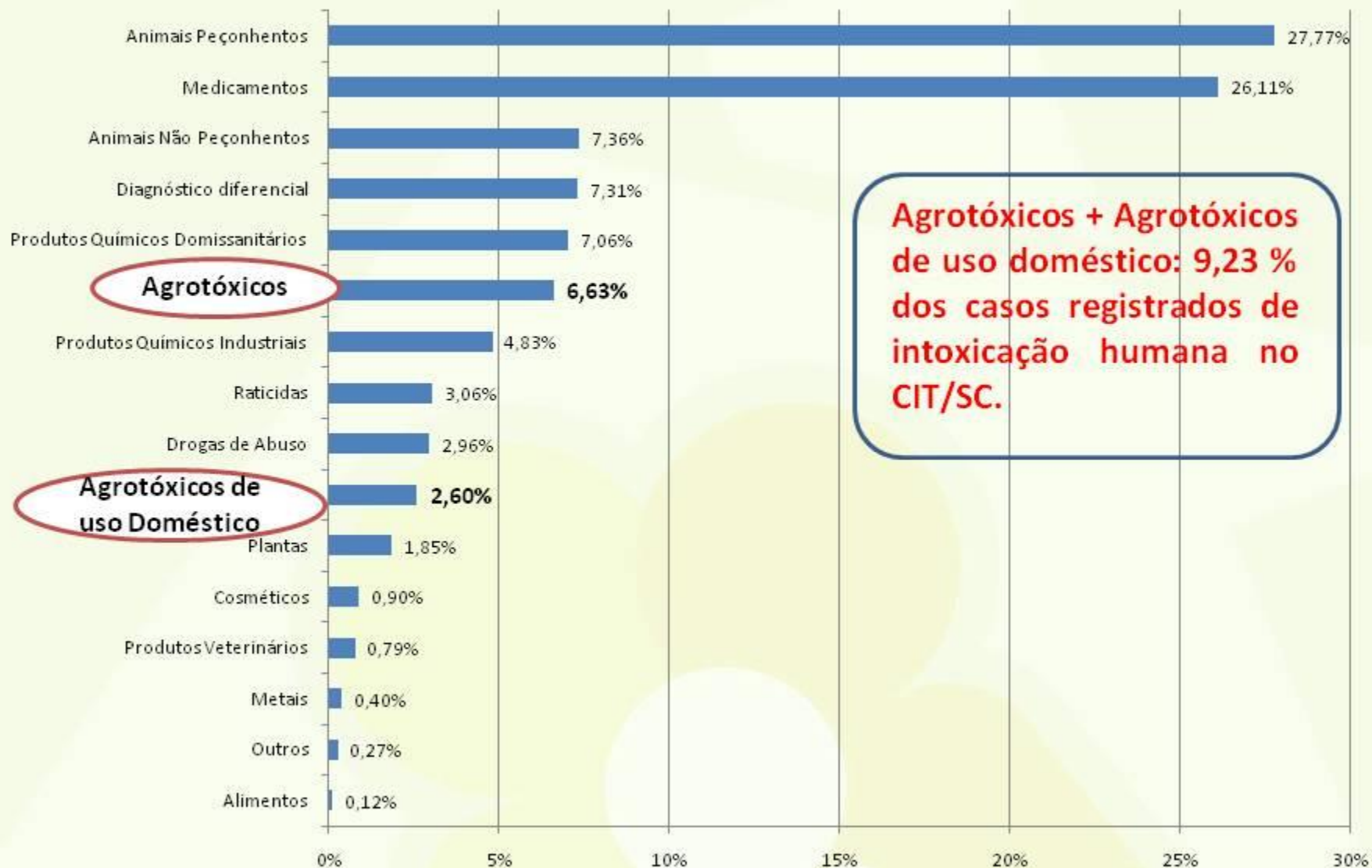
- Beard, J.D., Hoppin, J.A., Richards, M., Alavanja, M.C., Blair, A., Sandler, D.P., Kamel, F. (2013). [Pesticide exposure and self-reported incident depression among wives in the Agricultural Health Study](#). Environ Res., Epub 2013 Aug 2.
- Henneberger, P.K., Liang, X., London, S.J., Umbach, D.M., Sandler, D.P., Hoppin, J.A. (2013). [Exacerbation of symptoms in agricultural pesticide applicators with asthma](#). International Archives of Occupational and Environmental Health. Epub 2013 May 14.
- Hou, L., Andreotti, G., Baccarelli, A.A., Savage, S., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Barker, J., Zhu, Z.Z., Hoxha, M., Dioni, L., Zhang, X., Koutros, S., Beane Freeman, L.E., Alavanja, M.C. (2013). [Lifetime Pesticide Use and Telomere Shortening among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study](#). Environmental Health Perspectives, 121(8):919-24. Epub 2013 Jun 7.
- Karami, S., Andreotti, G., Koutros, S., Barry, K.H., Moore, L.E., Han, S.S., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lubin, J.H., Burdette, L., Yuenger, J., Yeager, M., Beane Freeman, L., Blair, A., Alavanja, M.C. (2013). [Pesticide exposure and inherited variants in vitamin D pathway genes in relation to prostate cancer](#). Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention, Epub 2013 Jul 5.
- Koutros, S., Beane Freeman, L.E., Lubin, J.H., Heltshe, S.L., Andreotti, G., Barry, K.H., Dellavalle, C.T., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lynch, C.F., Blair, A., Alavanja, M.C. (2013). [Risk of Total and Aggressive Prostate Cancer and Pesticide Use in the Agricultural Health Study](#). American Journal of Epidemiology, 177(1):59-74. Epub 2012 Nov 21.
- Koutros, S., Berndt, S.I., Barry, K.H., Andreotti, G., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Yeager, M., Burdette, L., Yuenger, J., Alavanja, M.C.R., Beane Freeman, L.E. (2013). [Genetic susceptibility loci, pesticide exposure and prostate cancer risk](#). PLoS One, 8(4):e58195.
- Waggoner, J.K., Henneberger, P.K., Kullman, G.J., Umbach, D.M., Kamel, F., Beane Freeman, L.E., Alavanja, M.C., Sandler, D.P., Hoppin, J.A. (2013). [Pesticide use and fatal injury among farmers in the Agricultural Health Study](#). International Archives of Occupational and Environmental Health, 86(2): 177-187. Epub 2012 Mar 15.

2012

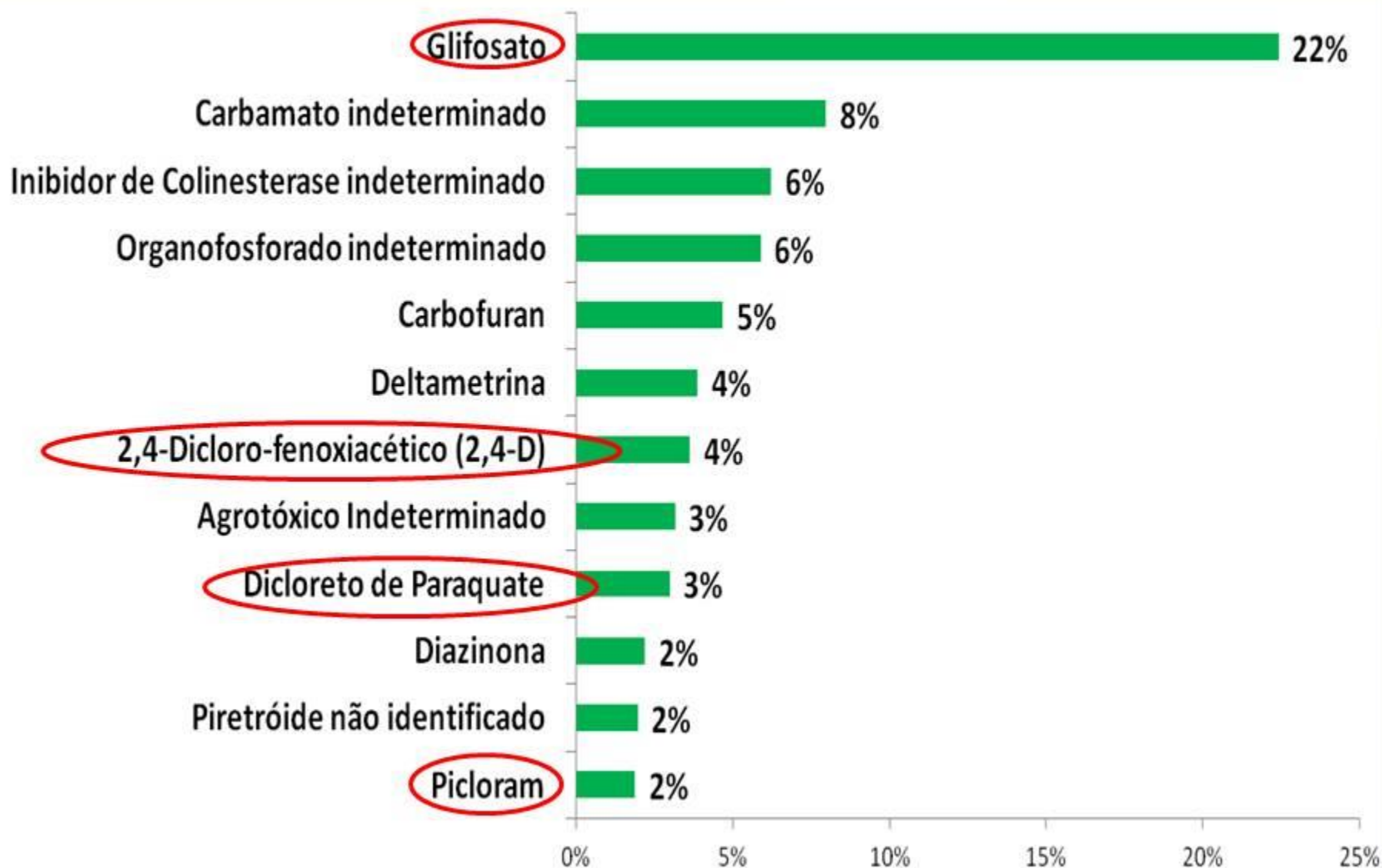
- Andreotti, G., Koutros, S., Berndt, S.I., Hughes Barry, K., Hou, L., Hoppin, J.A., Sandler, D.P., Lubin, J.H., Burdette, L.A., Yuenger, J., Yeager, M., Beane Freeman, L.E., Alavanja, M.C. (2012). [Interaction between Pesticide Use and Genetic Variants Involved in Lipid Metabolism on Prostate Cancer Risk](#). J Cancer Epidemiology, 2012 (358076):1-11, doi:10.1155/2012/358076. Epub 2012 August 2.
- Barry, K.H., Koutros, S., Andreotti, G., Sandler, D.P., Burdette, L.A., Yeager, M., Beane Freeman, L.E., Lubin, J.H., Ma, X., Zheng, T., Alavanja, M.C., Berndt, S.I. (2012). [Genetic variation in nucleotide excision repair pathway genes, pesticide exposure and prostate cancer risk](#). Carcinogenesis, 33(2):331-7. Epub 2011 Nov 18.
- Barry, K.H., Koutros, S., Lubin, J.H., Coble, J.B., Barone-Adesi, F., Beane Freeman, L.E., Sandler, D.P., Hoppin, J.A., Ma, X., Zheng, T., Alavanja, M.C. (2012). [Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study](#). Cancer Causes Control, 23(6):807-18. Epub 2012 Apr 24.

“Foram publicados 191 artigos desde 1994”

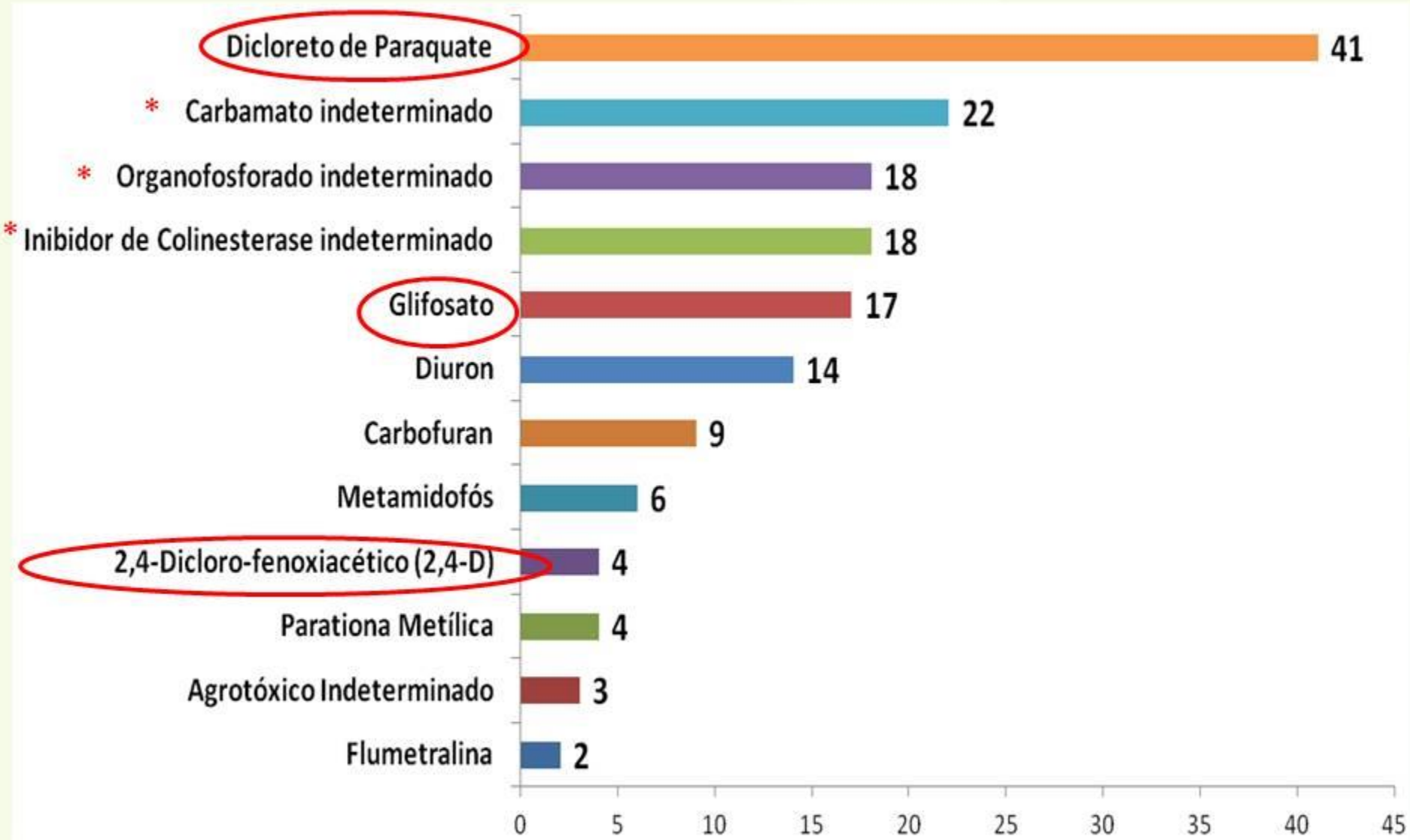
Casos de Intoxicação Humana por classes de agentes: CIT/SC, 2003 a 2011



Casos de exposição humana a Agrotóxicos, registrados no CIT/SC, de acordo com princípio ativo, 2003 a 2011.



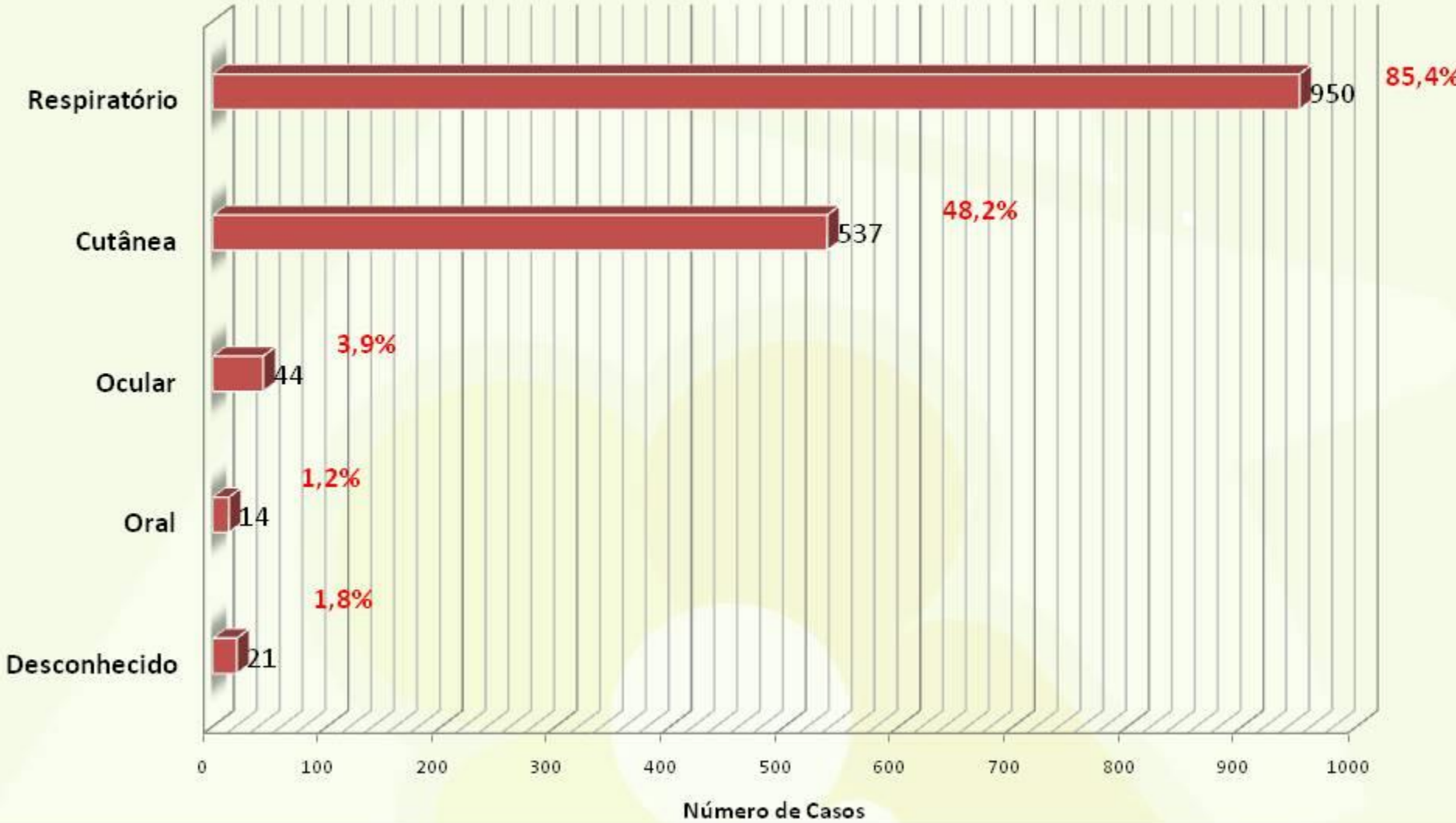
Casos de exposição humana a agrotóxicos (uso agrícola), registrados no CIT/SC, de acordo com princípio ativo e evolução para **Óbito**, de 2003 a 2011.



* Geralmente "Chumbinho"

Perfil clínico e epidemiológico dos casos de intoxicação **ocupacional** por agrotóxicos registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (2003-2009) - Gabriel Hahn Monteiro Lufchitz

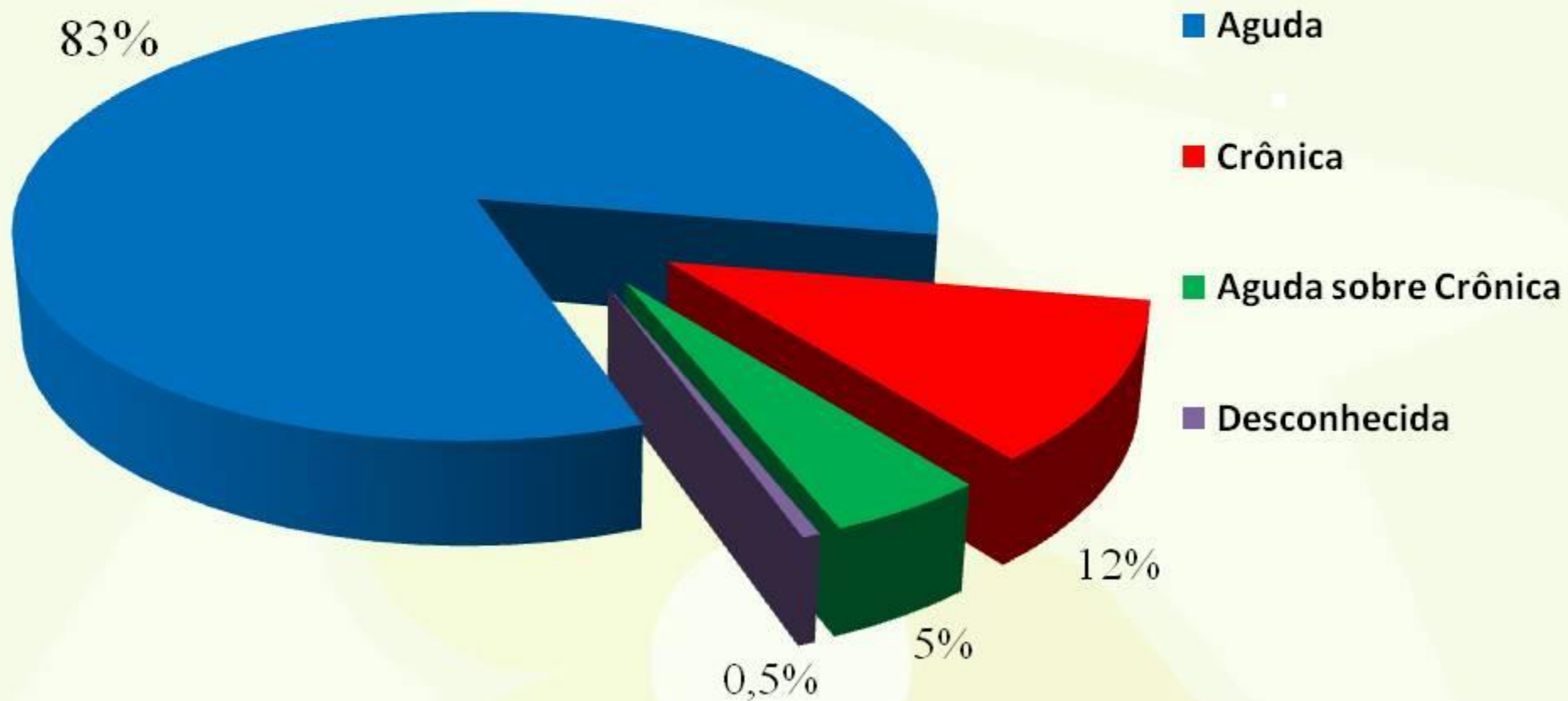
Vias de exposição



Faria et al. 2007 - 35 % dos trabalhadores nunca utilizam equipamentos de proteção individual (EPI)

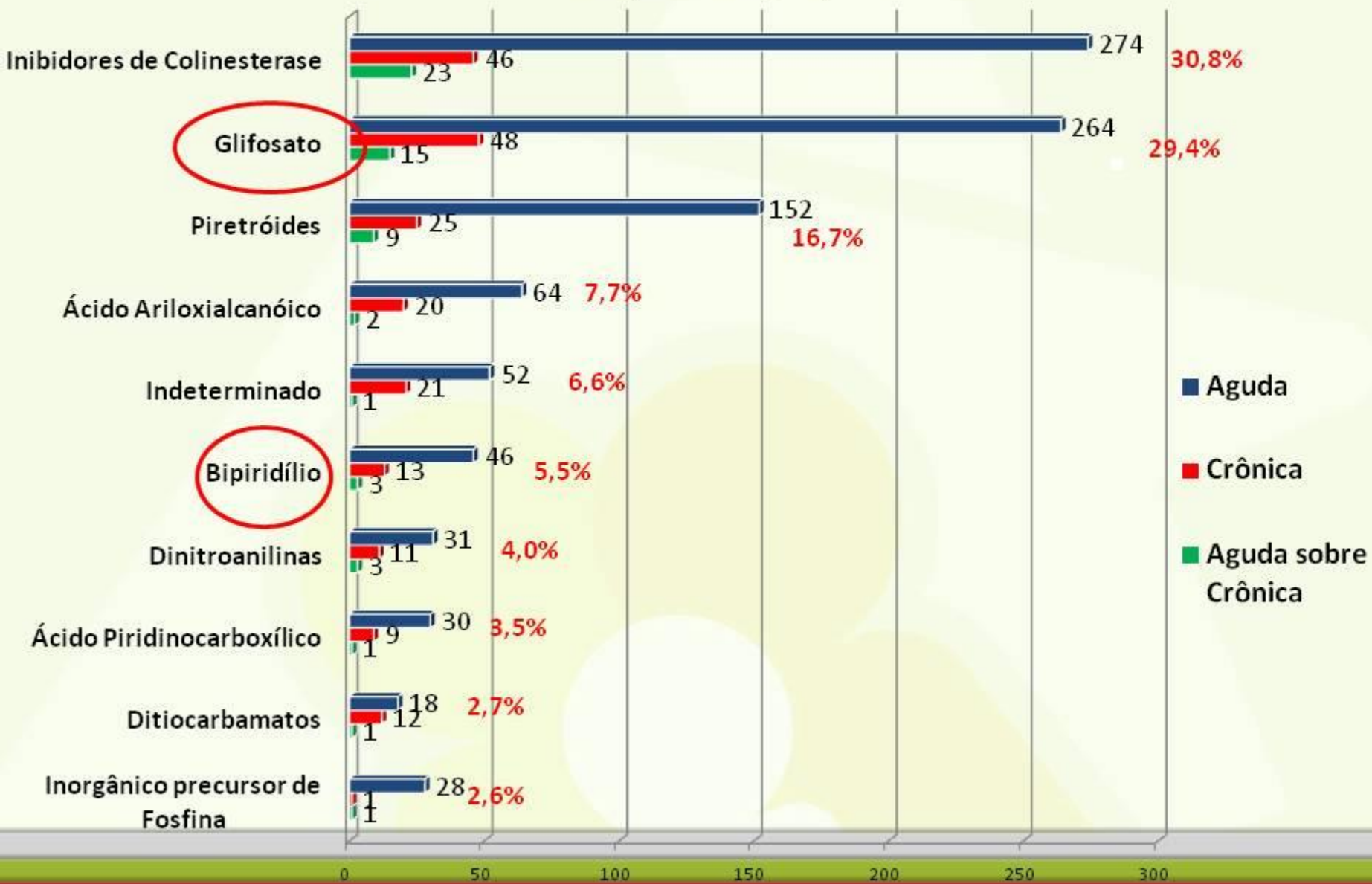
Resultados e Discussão

Tipos de ocorrência



Resultados e Discussão

Principais subgrupos



Glifosato

- Herbicida organofosforado não-inibidor da colinesterase
- No Brasil, as formulações contendo glifosato, na sua maioria encontram-se na forma de sal de isopropilamina. Glifosato é classificado quanto à toxicidade, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária/MS, como Classe IV – pouco tóxico. No entanto, existem produtos enquadrados como Classe III - medianamente tóxico, como os sais de potássio.
- Produtos comerciais:
 - ROUNDUP[®],
- “Inertes”:
 - POEA: surfactante polioxietilenoamina – é tóxico (sinérgicos)
 - Nitrosaminas



Glifosato

- Absorção : - pele: 2% ou menos; - via digestiva: 15 a 36%
 - Distribuição: $V_D = 0,28$ L/Kg
 - Eliminação : 62 a 69% fecal sem absorção; 14 a 29% renal;
- Herbicida sistêmico, de aplicação principal pós-emergente, não seletivo. No Brasil é empregado no controle de cerca 70 espécies perenes e 80 anuais.
 - Modalidade de emprego agrícola: aplicação em pós-emergência das plantas infestantes nas culturas de algodão, ameixa, arroz, banana, cacau, café, cana-de-açúcar, citros, feijão, maçã, milho, nectarina, pastagens, pêra, pêssego, seringueira, soja, trigo e uva.
 - Modalidade de emprego não agrícola: aplicação em margens de rodovias e ferrovias, áreas sob a rede de transmissão elétrica, pátios industriais, etc. Também autorizado na jardinagem amadora.

Efeitos clínicos observados nos casos de ingestão de glifosato, de acordo com as séries publicadas na literatura (n=377)

Efeitos clínicos	Porcentagem
Dor oral e da garganta	41% - 79%
Náuseas e/ou vômitos	44% - 74%
Leucocitose	52% - 68%
Ulceração/erosão da mucosa oral	7% - 43%
Hipertermia	7% - 41%
Elevação de enzimas hepáticas	19% - 40%
Acidose Metabólica	14% - 38%
Estado mental alterado	11% - 21%
Diarreia	12% - 19%
Oligúria ou anúria	10% - 14%
Arritmias	11%
Choque	9% - 10%
Edema pulmonar	4% - 9%

Glifosato - Exposições ocupacionais



- Irritação ocular, dérmica ou do trato respiratório
- Eritema, piloereção
- Pneumonias aspirativas
- Dermatites de contato que se assemelham a queimaduras de sol



Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study.

De Roos AJ¹, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC.

Author information

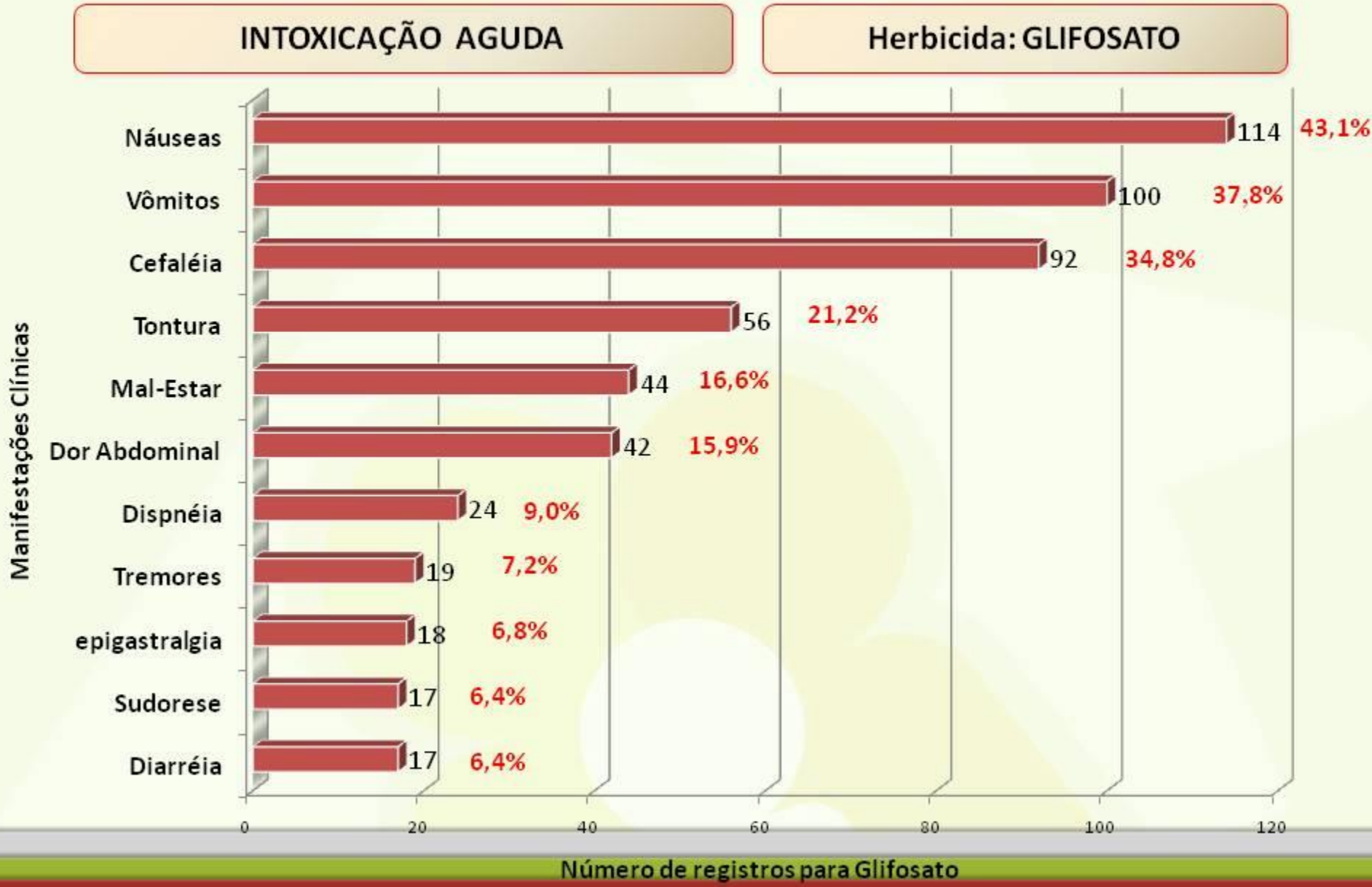
Abstract

Glyphosate is a broad-spectrum herbicide that is one of the most frequently applied pesticides in the world. Although there has been little consistent evidence of genotoxicity or carcinogenicity from in vitro and animal studies, a few epidemiologic reports have indicated potential health effects of glyphosate. We evaluated associations between glyphosate exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study (AHS), a prospective cohort study of 57,311 licensed pesticide applicators in Iowa and North Carolina. Detailed information on pesticide use and other factors was obtained from a self-administered questionnaire completed at time of enrollment (1993-1997). Among private and commercial applicators, 75.5% reported having ever used glyphosate, of which > 97% were men. In this analysis, glyphosate exposure was defined as a) ever personally mixed or applied products containing glyphosate; b) cumulative lifetime days of use, or "cumulative exposure days" (years of use times days/year); and c) intensity-weighted cumulative exposure days (years of use times days/year times estimated intensity level). Poisson regression was used to estimate exposure-response relations between glyphosate and incidence of all cancers combined and 12 relatively common cancer subtypes. Glyphosate exposure was not associated with cancer incidence overall or with most of the cancer subtypes we studied. There was a suggested association with multiple myeloma incidence that should be followed up as more cases occur in the AHS. Given the widespread use of glyphosate, future analyses of the AHS will allow further

Efeito da exposição sub-crônica de camundongos BALB/c ao herbicida glifosato-biocarb sobre a resposta imune humoral e o comportamento (Carla Stanchack Tessari) Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas/UFSC – 2006)

Os resultados demonstraram que a exposição ao glifosato compromete os parâmetros imune humoral, afeta a barreira hemato-encefálica de maneira específica e o comportamento. Isto pode levar ao comprometimento da efetividade do sistema imune e de outros sistemas, facilitando o aparecimentos de patologias.

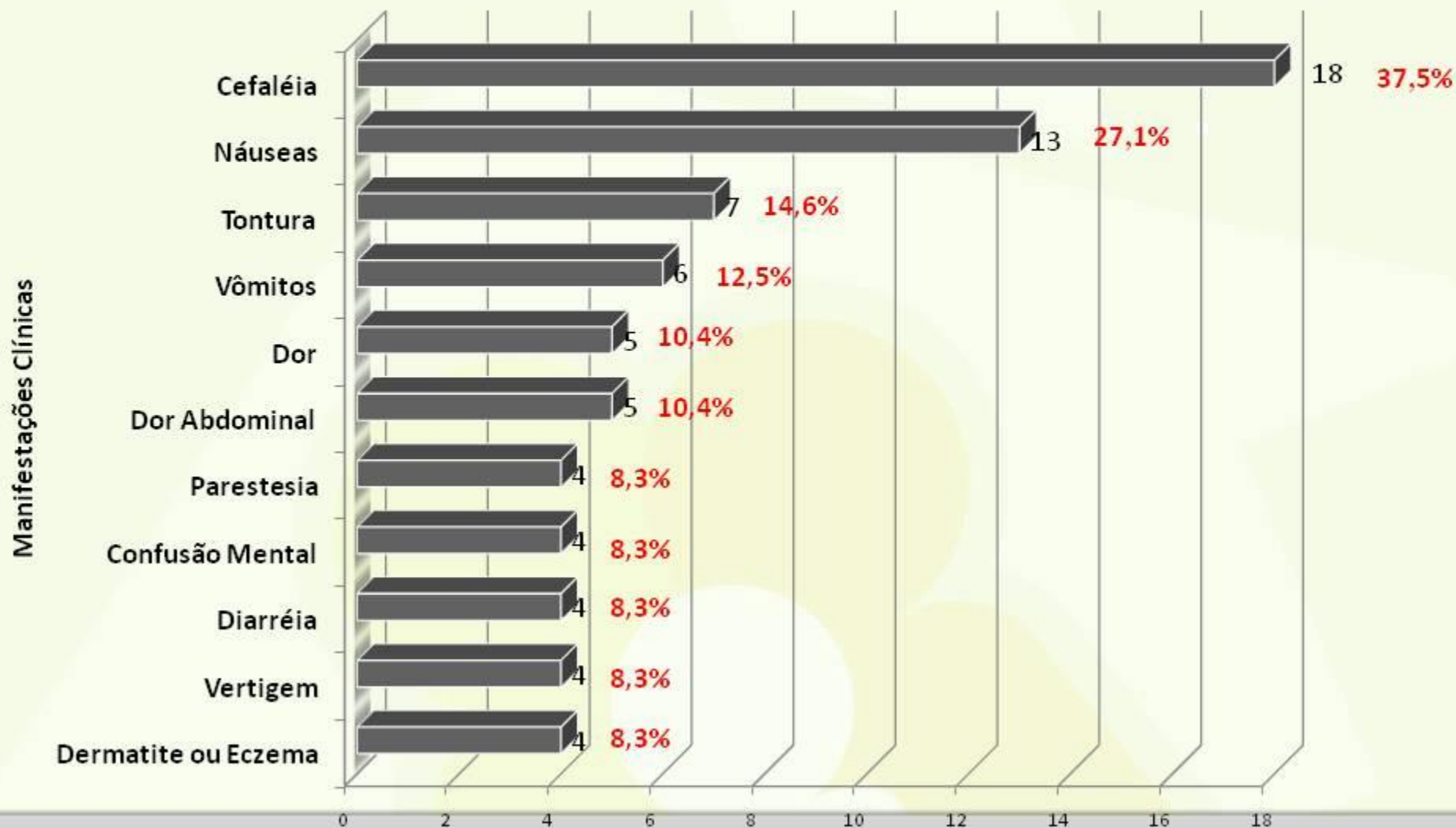
Perfil clínico e epidemiológico dos casos de intoxicação **ocupacional** por agrotóxicos registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (2003-2009)



Perfil clínico e epidemiológico dos casos de intoxicação **ocupacional** por agrotóxicos registrados no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (2003-2009)

INTOXICAÇÃO CRÔNICA

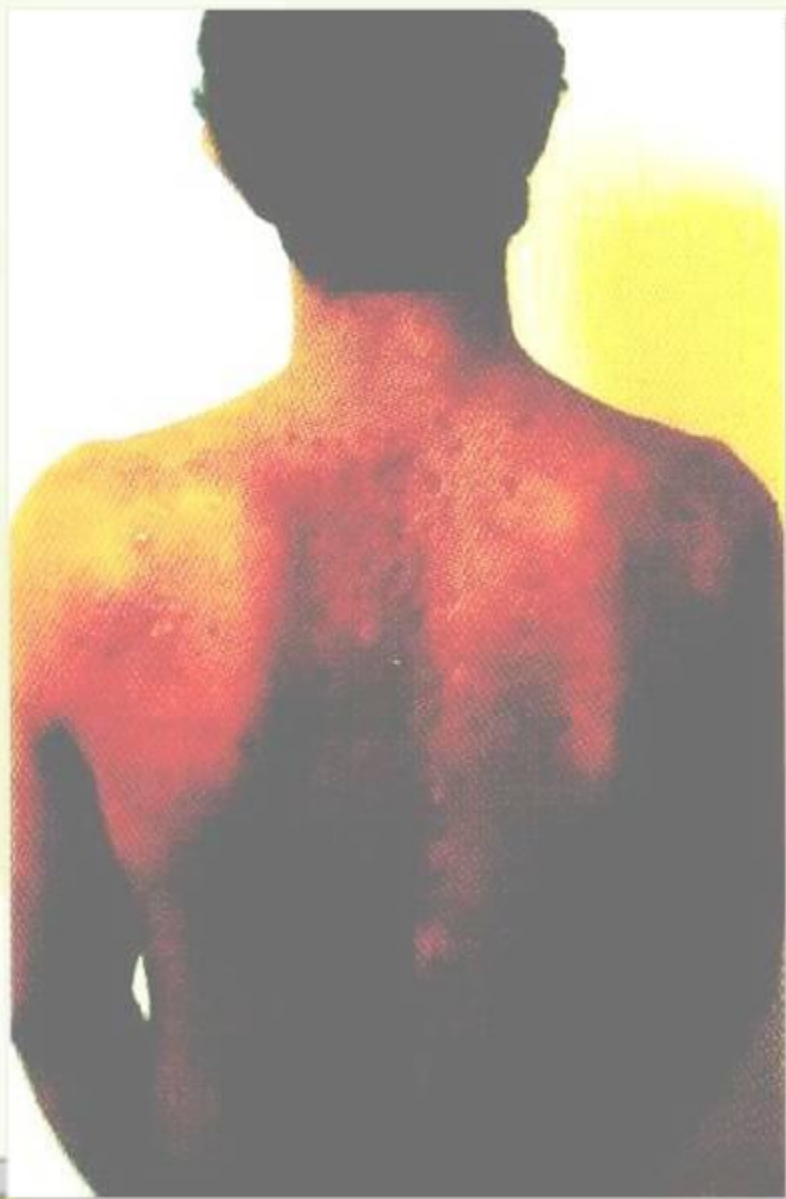
GLIFOSATO



Número de registros por Glifosato

Fenoxiácidos

- 2,4-D
 - Tordon[®]
 - DMA[®]
 - Bi-hedonal[®]
 - Herbi[®]
 - Aminol[®]
- 2,4,5-T
- MCPA



Fenoxiácidos - 2,4-D

- Absorção – inalatória e digestiva
- Distribuição – por todos os tecidos, > conc. em fígado, rins, cérebro, pâncreas, baço
- Biotransformação – hepática
 - metabólitos derivados da TCDD e outras dioxinas
- Excreção – lenta, inalterados, conjugados
- Dose tóxica: mínima via oral: 40-60 mg/Kg (3-4 g). Dose letal estimada: 15-28g
- Ex: Tordon[®] – Tem 400 g/L de 2,4 D, ou seja, em 100 ml tem 40 gramas!!!

Fenoxiácidos - 2,4-D

- As propriedades fitotóxicas do 2,4-D já foram utilizadas para fins militares durante a guerra do Vietnã. Associado com o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T) e o pentaclorofenol, formou o "agente laranja", usado pela força aérea norte-americana como agente desfolhante. Após a guerra, foi usado em substituição a capina mecânica. Ainda hoje, é amplamente comercializado.
- O principal uso do 2,4-D é no controle de ervas daninhas dicotiledôneas, em colheitas de cereais, incluindo trigo, milho e também em áreas de prado e relva, sendo principalmente utilizado no Brasil em culturas de cana-de-açúcar. Outro uso é no combate de ervas em acostamentos de estradas, ferrovias e sob linhas de transmissão de energia.

Fenoxiácidos 2,4-D

- Mecanismo de ação:
- Estudos experimentais demonstram que o 2,4-D induz miotonia nos animais com aumento passivo do influxo de K^+ e diminuição compensatória de Cl^- na condutância nervosa.
- Manifestações clínicas :

Altas doses produzem:

- efeitos irritantes (úlceras necróticas), vômitos, hipotensão, letargia, sudorese profusa
- falência hepática, renal e respiratória
- hipertonia, contrações musculares, tremores e raramente convulsões
- depressão do SNC, estupor, coma e morte.

Fenoxiácidos 2,4-D - Manifestações clínicas

Trabalhadores expostos

- irritação de pele, olhos e mucosas, erupções cutâneas, alterações urinárias (oligúria, hematúria, albuminúria)
- hiperpigmentação, hipomineralização, hepatotoxicidade transitória, aumento da fragilidade cutânea, erupções vesiculares
- taquicardia/bradicardia, ECG com achatamento e inversão de onda T
- rabdomiólise com mioglobínúria e IRA
- sinais severos de envenenamentos em mamíferos: fraqueza muscular, espasmos e incoordenação motora até paralisia, pp de membros inferiores

Fenoxiácidos 2,4-D

- É reconhecidamente carcinogênico, provocando lesões hepáticas, renais, cardíacas e no sistema nervoso central, podendo causar convulsões.
- Segundo a classificação da OMS, o 2,4-D é considerado moderadamente perigoso.
- A exposição de trabalhadores costuma produzir irritação ocular e dérmica sérias. Outros sintomas de intoxicação por 2,4-D incluem debilidade, fadiga e, em alguns, casos efeitos neurotóxicos. Podem ocorrer sintomas severos duradouros ou até permanentes. Estes incluem, além daqueles já mencionados, diarreia, perda temporária de visão, irritação do trato respiratório, confusão mental.

Picloram

- Classificado como Classe toxicológica III – Medianamente Tóxico
- Toxicocinética

Absorção:

- Oral – rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal ($t_{1/2}$ vida = 20 min)
- Inalatória – pode ocorrer a inalação da névoa do pulverizador.
- Dérmica – lentamente absorvida pela pele e em pequena quantidade – apenas 0,2%.

Excreção: 80% de picloram inalterado é excretado pela urina. Pequena quantidade é excretada pelas fezes e bile.

- Os mecanismos de toxicidade em humanos não são completamente conhecidos.

Manifestações clínicas

• As exposições em animais experimentais produziram rash cutâneo, perda de pelos, taquicardia, ataxia, diarreia, **leucopenia**, sangramento vaginal, prostração, epilepsia e lesões hepáticas e renais. Os sintomas potenciais da exposição são: irritação ocular e dérmica, do sistema respiratório e náuseas.

Ocular: irritação moderada do olho pode ocorrer;

Respiratória: névoa de picloram é irritante do trato respiratório.

Gastrointestinal: náuseas.

“Poucos estudos em relação a exposição crônica em humanos”

Paraquat

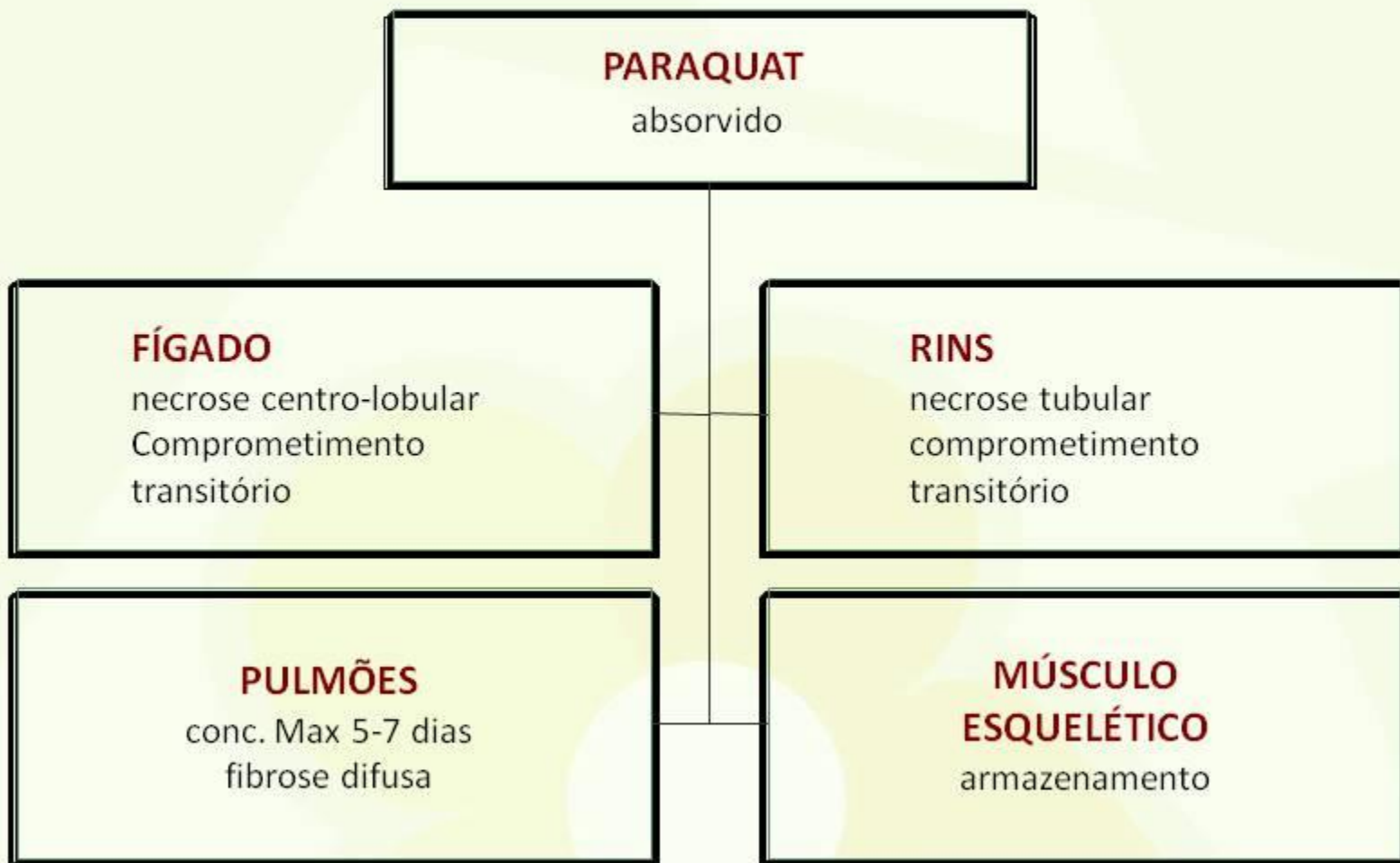
- Herbicida de contato
- Classe toxicologica I
- Produtos comerciais:
 - GRAMOXONE®
 - GRAMOCIL®
- Morbi-mortalidade
 - Tentativas de suicídio
- Exposições ocupacionais
 - Lesões oculares severas, cerato-conjuntivite
 - Dermatites, rinofaringite, uveíte
- Grupo dos bipyridílicos



Paraquat-toxicocinética

- Absorção pobre
 - pele: desprezível
 - pulmões: desprezível
 - via digestiva: 1 a 5% †
- Parâmetros toxicocinéticos:
 - DL_{50} oral min \Rightarrow 3 a 6 g (15 a 30 mL da sol. a 20%)
 - $C_{max} \Rightarrow$ 30 min a 2 horas
 - Excreção \Rightarrow 80 a 90% pelos rins nas primeiras 6 horas e quase 100% em 24 horas
 - PQ \Leftrightarrow efeitos carcinogênicos (não existe associação direta)
Incidência \uparrow de carcinoma em ratos
 - Possível carcinógeno humano

Paraquat: distribuição e órgãos-alvos



Mecanismo de Ação

- O Paraquat é um indutor de estresse oxidativo que age de modo resumido através de 3 vias:
 - Geração do ânion superóxido, que culmina na geração de outros EROs (espécies reativas de oxigênio) mais tóxicas;
 - Oxidação do NADPH;
 - Peroxidação de lipídios de membrana pelos radicais livres gerados.

Paraquat: manifestações clínicas

- Forma típica
 - 30-50 mg/Kg (10-20 mL)
 - cursa com 3 fases
- Forma hiperaguda
 - > 50 mg/Kg (> 20 mL)
 - † falência múltiplos órgãos <24 h
 - † choque cardiogênico < 4 dias
- Forma subaguda
 - < 30 mg/Kg (< 10 mL)
 - intoxicação benigna (???)

Paraquat - Forma típica

- Fase inicial (imediatamente)
 - dor em orofaringe e retrosternal
 - vômitos intensos → desidratação
 - lesões cáusticas (após 12 - 24 h)
- Segunda fase (2 - 5 dias)
 - Necrose tubular renal → IRA
 - Necrose hepatocelular moderada
- Terceira fase (após 5 dias)
 - Fibrose pulmonar

Paraquat e Doença de Parkinson

Genetic modification of the association of paraquat and Parkinson's disease.

[Goldman SM¹](#), [Kamel F](#), [Ross GW](#), [Bhudhikanok OS](#), [Hoppin JA](#), [Korell M](#), [Marras C](#), [Meng C](#), [Umbach DM](#), [Kasten M](#), [Chade AR](#), [Comyns K](#), [Richards MB](#), [Sandler DP](#), [Blair A](#), [Langston JW](#), [Tanner CM](#).

Author information

Abstract

Paraquat is one of the most widely used herbicides worldwide. It produces a Parkinson's disease (PD) model in rodents through redox cycling and oxidative stress (OS) and is associated with PD risk in humans. Glutathione transferases provide cellular protection against OS and could potentially modulate paraquat toxicity. We investigated PD risk associated with paraquat use in individuals with homozygous deletions of the genes encoding glutathione S-transferase M1 (GSTM1) or T1 (GSTT1). Eighty-seven PD subjects and 343 matched controls were recruited from the Agricultural Health Study, a study of licensed pesticide applicators and spouses in Iowa and North Carolina. PD was confirmed by in-person examination. Paraquat use and covariates were determined by interview. We genotyped subjects for homozygous deletions of GSTM1 (GSTM1*0) and GSTT1 (GSTT1*0) and tested interaction between paraquat use and genotype using logistic regression. Two hundred and twenty-three (52%) subjects had GSTM1*0, 95 (22%) had GSTT1*0,

11 Feb 2011: NIH study finds two pesticides associated with Parkinson's disease

New research shows a link between use of two pesticides, rotenone and paraquat, and Parkinson's disease. People who used either pesticide developed Parkinson's disease approximately 2.5 times more often than non-users.

NIH RADIO

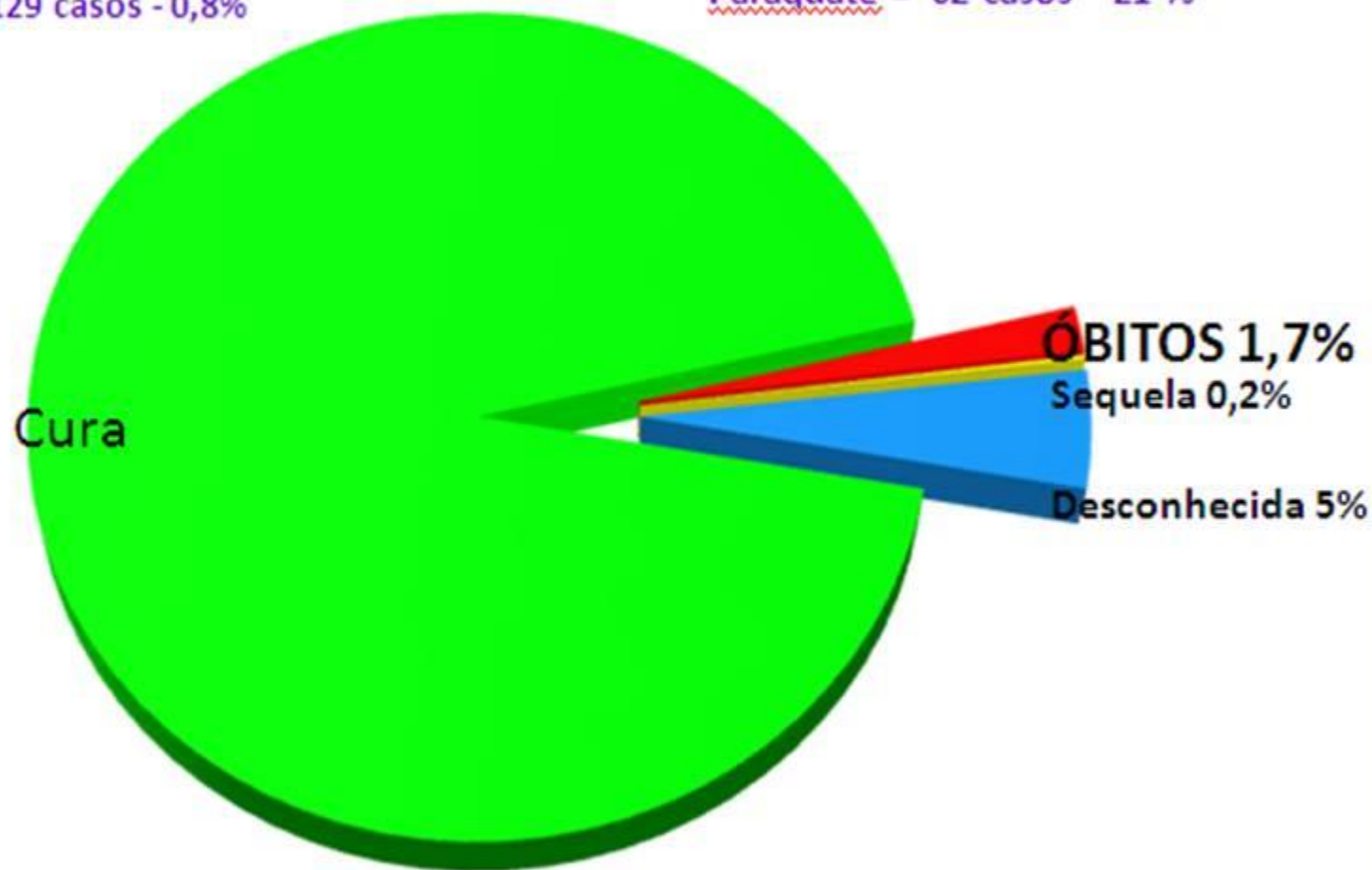
NIH study finds two pesticides associated with Parkinson's disease

EVOLUÇÃO NAS TENTATIVAS DE SUICÍDIO

Total de TS : 17.060

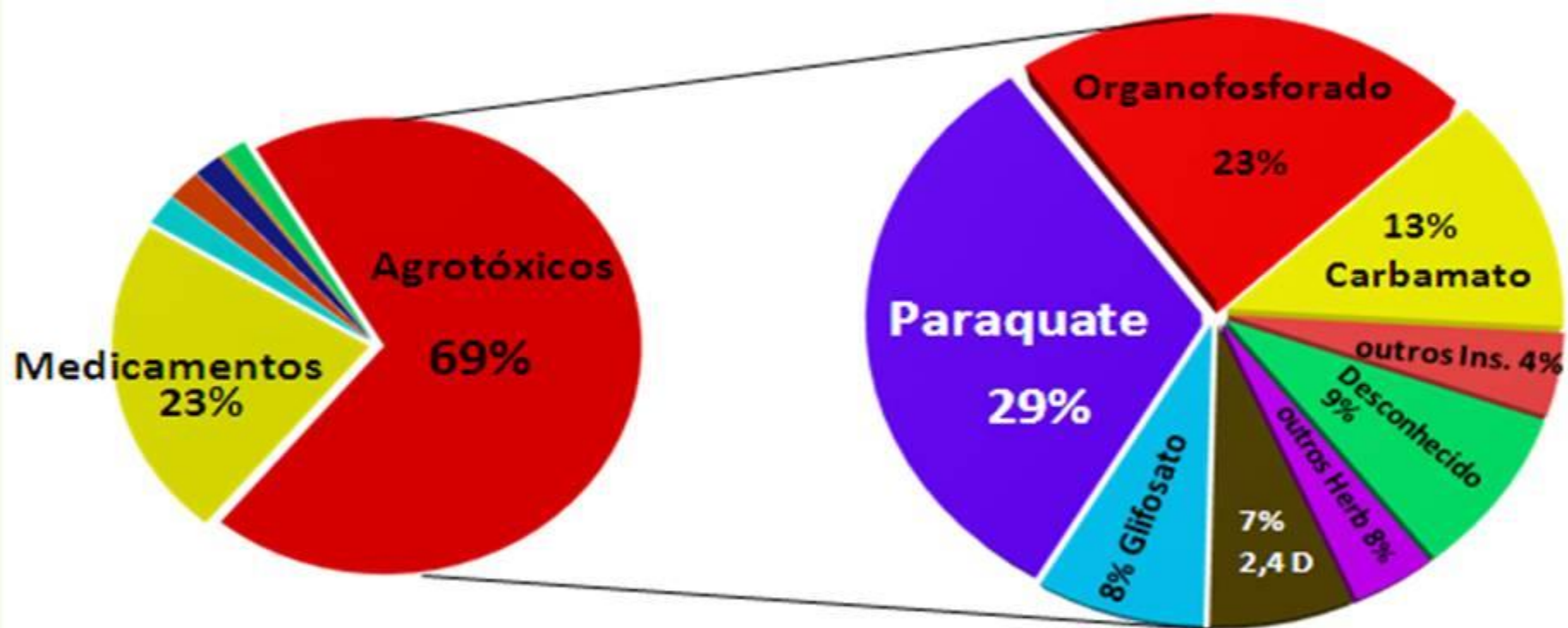
TS por Paraquate 129 casos - 0,8%

Suicídio = 289 CASOS
Paraquate = 62 casos 21 %



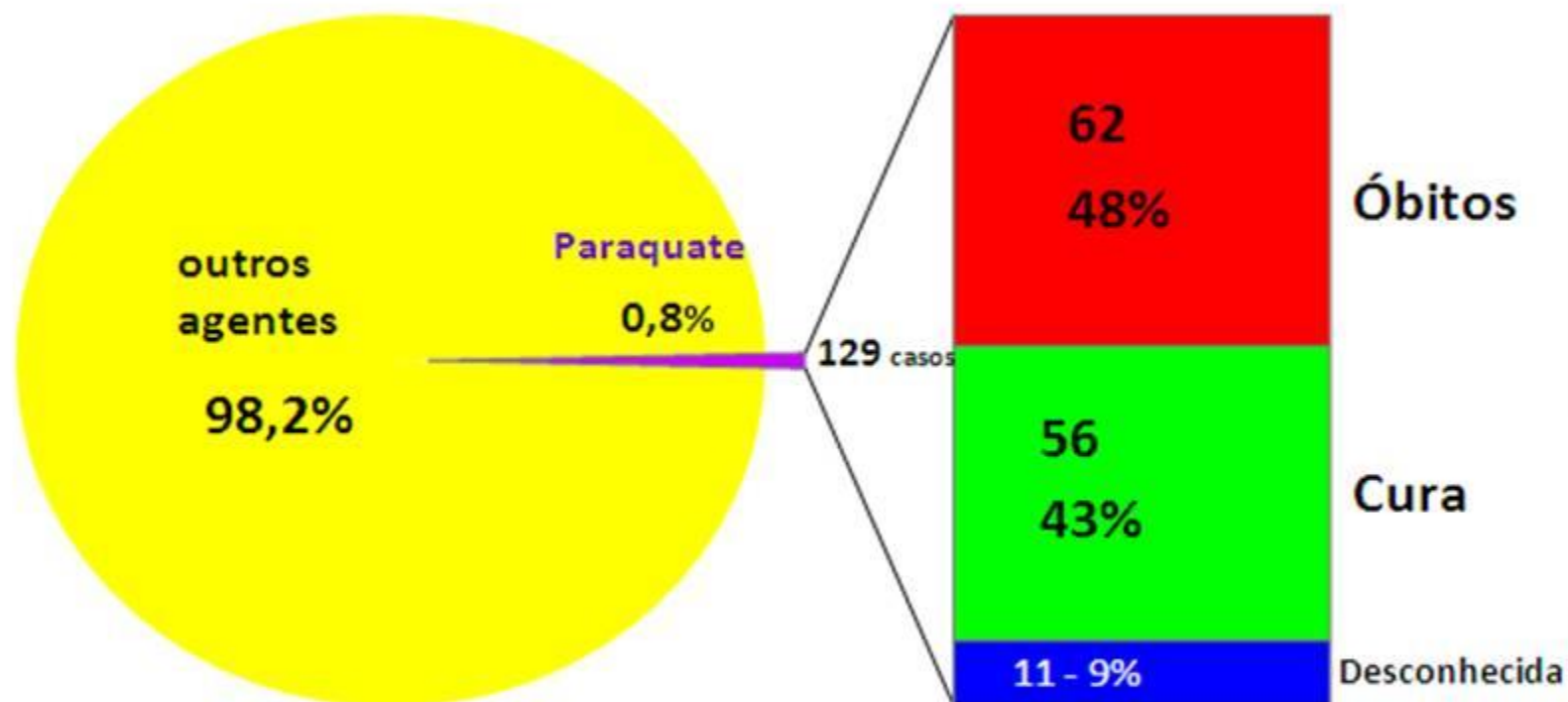
Janeiro/1994 a junho/ 2010

ÓBITOS POR GRUPO DE AGROTÓXICOS



Janeiro/1994 a junho/ 2010

TENTATIVA DE SUICÍDIO LETALIDADE DO PARAQUATE



Total de TS : 17.060

Paraquate 129 casos - 0,8%

Suicídio = 289 CASOS

Paraquate = 62 casos 21 %

Janeiro/1994 a junho/ 2010

➤ Apesar de ser responsável por apenas 0,8% das tentativas de suicídio o paraquat representou 21% de todos os óbitos por suicídio.

Atrazina

- A atrazina é absorvida por via oral, inalatória e dérmica.
- Em ratos, a meia vida é de 1.3 dias, e 95% da dose é eliminada dentro de 7 dias.
- A atrazina apresenta uma DL50 maior que 2.000 mg/kg.
- É leve a moderadamente tóxica para o homem e outros animais.
- Os sintomas de intoxicação podem incluir dores abdominais, diarreia, vômito, irritação nos olhos, irritação de mucosas, e reações de pele.
- Em doses muito elevadas, ratos de laboratório apresentaram excitação seguida de depressão, bradipneia, alteração na coordenação, espasmos musculares e hipotermia.

Atrazina

- Sintomas de intoxicação por atrazina compreendem dor abdominal, diarreia, vômito, irritação ocular, irritação das mucosas, irritação dérmica, espasmos musculares, ataxia e anorexia.
- A toxicidade sistêmica aguda costuma não ocorrer até que grandes quantidades tenham sido ingeridas.
- Não há muitos dados publicados de toxicidade sistêmica aguda em humanos. Em doses elevadas, outros mamíferos apresentaram sintomas de neurotoxicidade (incoordenação motora, paralisia dos membros), hipotermia e sintomas respiratórios.

Manifestações Clínicas

- Alguns efeitos crônicos da atrazina foram relatados em estudos com animais de laboratório:
- Foi observado que 40% dos ratos que receberam doses orais de 20 mg/kg/dia por seis meses morreram com sinais de insuficiência respiratória e paralisia dos membros.
- Foram observadas mudanças estruturais e químicas no cérebro, coração, fígado, pulmões, rins, ovários e órgãos endócrinos. Em ratos alimentados com doses de 5 ou 25 mg/kg/dia por seis meses, foi registrado uma diminuição no tempo de crescimento.
- Em estudo de 2 anos em cães, com dose de 7,5 mg/kg/dia, foi observado diminuição no consumo de alimento e aumento de peso no coração e no fígado. Com 75 mg/kg/dia, foi observado uma diminuição na ingestão de alimento, do peso corpóreo e das células sanguíneas, aumento da glândula supra-renal e tremores ou rigidez ocasional dos membros traseiros.

Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia[☆]

Rudolph P. Rull^{a,b,*}, Robert Gunier^a, Julie Von Behren^a, Andrew Hertz^a, Vonda Crouse^c, Patricia A. Buffler^d, Peggy Reynolds^{a,b}

^a Northern California Cancer Center, 2001 Center Street, Suite 700, Berkeley, CA 94704, USA

^b Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

^c Children's Hospital Central California, Madera, CA, USA

^d School of Public Health, University of California, Berkeley, CA, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 December 2008

Received in revised form

25 July 2009

Accepted 31 July 2009

Available online 22 August 2009

Keywords:

Agricultural pesticides

Cancer

Childhood leukemia

Environmental exposure

Epidemiology

Geographic information systems

ABSTRACT

Ambient exposure from residential proximity to applications of agricultural pesticides may contribute to the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Using residential histories collected from the families of 213 ALL cases and 268 matched controls enrolled in the Northern California Childhood Leukemia Study, the authors assessed residential proximity within a half-mile (804.5 m) of pesticide applications by linking address histories with reports of agricultural pesticide use. Proximity was ascertained during different time windows of exposure, including the first year of life and the child's lifetime through the date of diagnosis for cases or reference for controls. Agricultural pesticides were categorized *a priori* into groups based on similarities in toxicological effects, physicochemical properties, and target pests or uses. The effects of moderate and high exposure for each group of pesticides were estimated using conditional logistic regression. Elevated ALL risk was associated with lifetime moderate exposure, but not high exposure, to certain physicochemical categories of pesticides, including organophosphates, chlorinated phenols, and triazines, and with pesticides classified as insecticides or fumigants. A similar pattern was also observed for several toxicological groups of pesticides. These findings suggest future directions for the identification of specific pesticides that may play a role in the etiology of childhood leukemia.

Finalizando

- Mesmo com o subdiagnóstico e a subnotificação das intoxicações por agrotóxicos, os herbicidas são responsáveis por grande número de intoxicações registradas no CIT/SC, sendo o glifosato o herbicida mais frequente nos registros de intoxicações.
- Algumas doenças crônicas como Doença de Parkinson (Paraquat), alguns tipos de câncer (ex: Mieloma Múltiplo, Leucemia Linfoblástica aguda, CA de mama,...), problemas endócrinos (ex: hipotireoidismo, nódulos tiroideanos), reprodutivos (ex: infertilidade), comprometimento do sistema imunológico, neurológico, entre outros, podem ser causados/desencadeados pela exposição crônica a herbicidas e outros agrotóxicos.

Finalizando

- Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes na maioria das vezes são inespecíficos dificultando o diagnóstico.
- Provavelmente, as intoxicações crônicas não são diagnosticadas em todos os níveis da atenção à saúde.
- Reforçando, é fundamental uma boa investigação da história laboral do paciente, tipos, frequência e modo de utilização de agrotóxicos para que se faça hipóteses diagnósticas e que se possa estabelecer nexos causal.
- A equipe do CIT/SC trabalha no suporte às intoxicações agudas e vem buscando fortalecer o matriciamento para o diagnóstico das intoxicações crônicas.

0 800 643 5252
CIT_{SC}

Centro de Informações Toxicológicas Santa Catarina



30 ANOS AJUDANDO A SALVAR VIDAS

1984 – 2014

www.cit.sc.gov.br
citsc@saude.sc.gov.br

0800 643 5252

Obrigada!