

# Intoxicações por Fungicidas

Adriana Mello Barotto  
Médica do CIT/SC

# Objetivos da Aula

- 1) Despertar para a possibilidade de intoxicação por fungicidas, 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 realizar 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 fungicida 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).

➤ Grupos populacionais expostos:

## 1- Direta: **trabalhadores**

- da agricultura
- da pecuária
- da saúde pública (controle de vetores)
- das empresas desinsetizadoras
- das indústrias de pesticidas
- das empresas de transporte
- do comércio de produtos agropecuários.

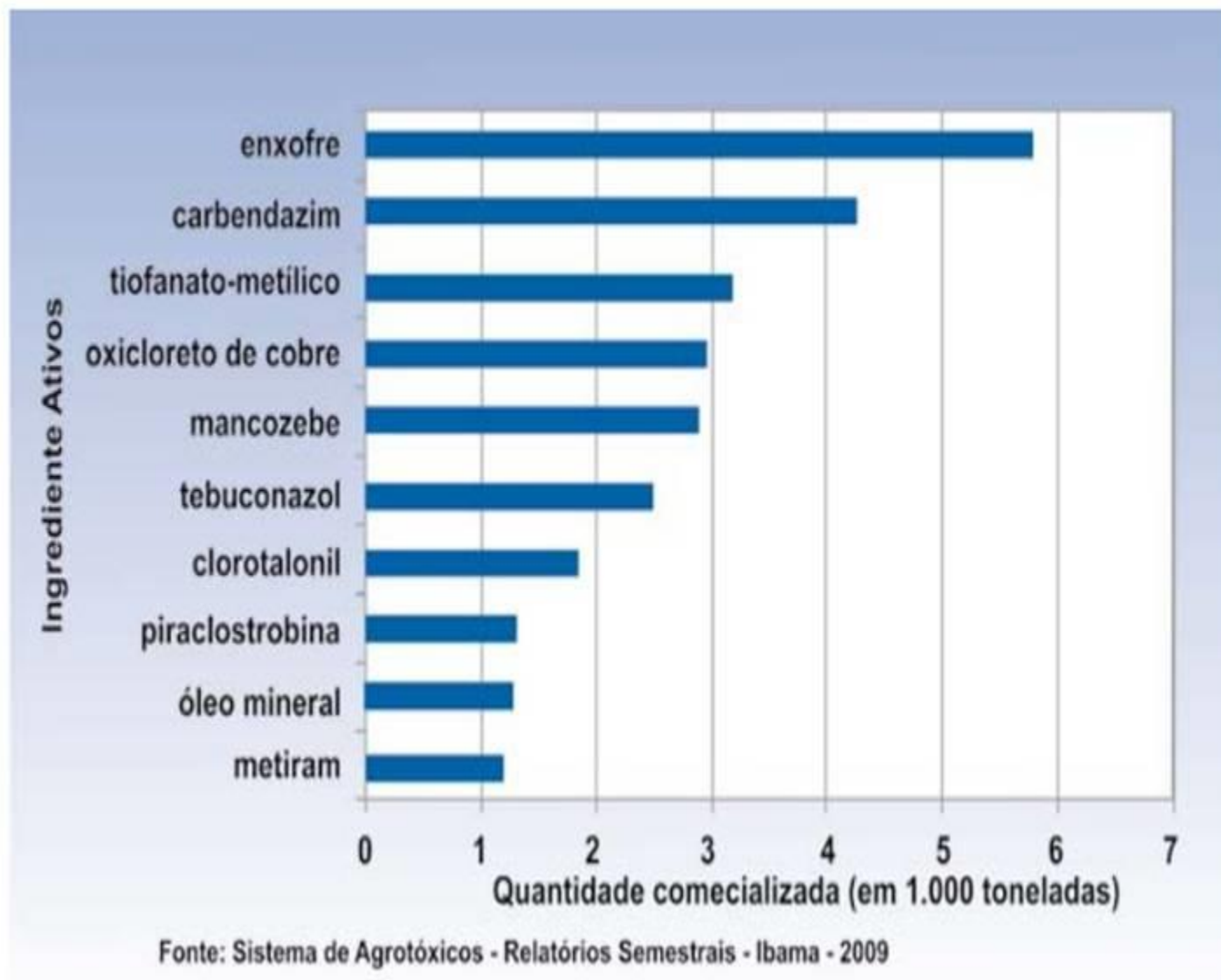
## 2- Indireta: **consumidores**

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

# Fungicidas

- O termo fungicida significa, literalmente, “matador de fungo”. Todo agente físico, químico ou biológico prejudicial aos fungos é fungicida.
- Devido ao interesse prático do seu uso no controle de doenças de plantas, o termo se restringiu a substâncias químicas aplicadas às plantas cultivadas para matar fungos parasitas ou prevenir o aparecimento de doenças fúngicas.
- De acordo com os dados declarados pelas empresas registrantes nos relatórios semestrais de comercialização de agrotóxicos do Ibama, em 2009 foram comercializadas **35.770 toneladas de agrotóxicos fungicidas**. Essa classe de produtos, de acordo com os dados do relatório, possui **87 ingredientes ativos e 325 marcas comerciais**.

## Fungicidas comercializados no Brasil (2009)



## Etilenobisditiocarbamatos (EBDC)

- São fungicidas de amplo espectro, boa eficácia e baixo custo, utilizados na prevenção e controle de doenças fúngicas, em muitos vegetais, pequenas frutas e flores ornamentais.
- Entre os principais produtos incluídos neste grupo destacam-se o **maneb**, **zineb**, **mancozeb**, **dithane**, **tiram**.
- Alguns desses compostos contêm manganês na sua composição (Maneb, Dithane), podendo determinar **parkinsonismo** pela ação do manganês no SNC.

## Etilenobisditiocarbamatos (EBDC)

- Outro aspecto importante refere-se à presença de etileno-etilureia (ETU) como impureza de fabricação na formulação desses produtos, já se tendo observado efeitos **carcinogênico (adenocarcinoma de tireóide), teratogênico e mutagênico** em animais de laboratório.
- As intoxicações por esses compostos frequentemente ocorrem através das vias oral e respiratória, podendo também ser absorvidos por via cutânea. Nos casos de exposição intensa provocam **dermatite, faringite, bronquite e conjuntivite**.



## Etilenobisditiocarbamatos (EBDC)

- Toxicocinética: Em geral, ditiocarbamatos são absorvidos pela pele, membranas mucosas, trato respiratório e gastrintestinal. Em condições ideais de armazenamento são estáveis, porém se decompõem em meio ácido ou alcalino e em presença de luz, umidade e temperatura elevadas.
- Os produtos metabólicos resultantes da biotransformação dos EBDC incluem a etilenourea, 2-imidazolina, etilenodiamina, dissulfeto de carbono e a etilenotiourea (ETU). São eliminados via urinária e fecal.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- Apesar dos ditiocarbamatos apresentarem baixa toxicidade aguda, seu uso deve merecer cuidados devido a atividade **carcinogênica, teratogênica e mutagênica da ETU em espécies experimentais**.
- Pesquisas em animais indicam que a etilenotiourea, principal metabólito ativo dos ditiocarbamatos, pode ser caracterizada como de ação **antitireoideana**, com diminuição dos níveis de  $T_3$ ,  $T_4$  e aumento no TSH.
- Estudos de **carcinogenicidade** têm comprovado **tumores da tireóide e efeitos teratogênicos** com diferentes tipos de **anomalias no sistema nervoso** central e esquelético, em ratos e hamsters.
- Ditiocarbamatos apresentam também ação no SNC. Efeitos agudos associados a **convulsões** têm sido descritos no homem, após exposições ocupacionais.

Review

## Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review

Wissem Mnif <sup>1,2</sup>, Aziza Ibn Hadj Hassine <sup>1</sup>, Aicha Bouaziz <sup>1</sup>, Aghleb Bartegi <sup>3</sup>, Olivier Thomas <sup>4</sup>  
and Benoit Roig <sup>4,\*</sup>

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”.

“Produção de hormônio tiroideano pode ser inibida por pelo menos 10 disruptores, entre eles maneb, mancozeb, zineb,...”

# Efeitos Clínicos

- A associação entre ditiocarbamatos e álcool produz reações do tipo **antabuse**, similares ao dissulfiram, este também um ditiocarbamato, usado na terapêutica para produzir intolerância ao álcool.
- Exposições ocupacionais também resultam em intenso quadro **irritativo de pele, olhos e mucosas**. Reações **alérgicas** cutâneas são comuns. Dermatites de contato têm sido associadas a sinais de vitiligo em face, extensivos ao pescoço, tronco, antebraços e genitália de trabalhadores expostos. Há **relato de insuficiência renal aguda**.

# Fungicidas Triazóis

- Os compostos triazólicos são fungicidas que agem pela inibição do esterol. Apresentam em comum a estrutura do 1,2,4-triazol.<sup>1</sup> São utilizados como fungicidas principalmente nas culturas de frutas, flores, grãos e vegetais.

- **Toxicocinética :**

Os principais metabólitos dos derivados triazóis encontrados no metabolismo de mamíferos e plantas são: 1,2,4-Triazol (1,2,4-T); triazol alanina (TA); e triazol ácido acético (TAA). Após administração oral destes metabólitos em ratos, estes compostos foram rapidamente e completamente absorvidos, sendo eliminados em torno de 90% na urina e pequena quantidade nas fezes.

# Nomes comerciais – Fungicidas Triazóicos

Quadro 1: Exemplos de alguns nomes comerciais de Fungicidas Triazóicos

<b>Ingrediente Ativo</b>	<b>Nomes Comerciais</b>
bitertanol	Baycor®
bromuconazol	Condor 200 CE®, Condor 200 SC®,
ciproconazol	Alto 100®, Alto 200 CE®, Alto GR 10®,
difenoconazol	Score®, Spectro®,
epoxiconazol	Opus®, Opus SC®, Spot®,
fluquinconazol	Palisade ®
flutriafol	Impact®, Impact 1,5 G®, Vincit 2,5 DS®,
hexaconazol	Anvil 100 SC®
imibenconazol	Manage 150®
metconazol	Caramba 90®
miclobutanil	Systhane CE®, Systhane PM®
propiconazol	Juno®, Tilt®
tebuconazol	Constant®, Elite®, Folicur 200 CE®, Folicur PM®, Orius 250 CE®, Triade®
tetraconazol	Domark 100 CE®
triadimefom	Bayleton BR®
triadimenol	Bayfidan CE®, Bayfidan PM®, Baytan SC®, Shavit Agricur 250 CE®
triticonazol	Premis®

Fonte: Sistema de Informação de Agrotóxicos (SIA) <sup>2</sup>

# Fungicidas Triazoicos

- Segundo a base de dados *Hazardous Substances Data Bank* (HSDB) nenhum incidente com humanos, envolvendo compostos 1,2,4-triazole, foram localizados em pesquisa realizada nas bases de dados *Incident Data System* (1992 -2003), no *Poison Control Center Data* (1993-2003), California (1982-2003), e NIOSH (1998-2003)
- No Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), no período de 2002 a 2007, foram registrados 27 casos envolvendo este grupo de fungicidas.

# Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia <sup>☆</sup>

Rudolph P. Rull <sup>a,b,\*</sup>, Robert Gunier <sup>a</sup>, Julie Von Behren <sup>a</sup>, Andrew Hertz <sup>a</sup>, Vonda Crouse <sup>c</sup>, Patricia A. Buffler <sup>d</sup>, Peggy Reynolds <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Northern California Cancer Center, 2001 Center Street, Suite 700, Berkeley, CA 94704, USA

<sup>b</sup> Department of Health Research and Policy, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

<sup>c</sup> Children's Hospital Central California, Madera, CA, USA

<sup>d</sup> 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.



## Sinais e Sintomas - Efeitos de curto e longo prazo

- Dos casos registrados no CIT/SC, ocorridos apenas com fungicidas triazóis, **Os sintomas mais freqüentes foram: dor abdominal, náuseas, vômito, mal-estar e tosse.** Todos os casos receberam tratamento sintomático e evoluíram para cura.
- A Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (*Environmental Protection Agency - EPA*) tem conduzido avaliações dos riscos para a saúde humana.
- Estudos disponíveis em animais indicam que o 1,2,4-triazóis afeta o SNC e SNP, tecidos reprodutivos e sistema hematológico. Com relação ao metabólito triazol alanina os estudos disponíveis em animais demonstram efeitos no desenvolvimento esquelético, diminuição no peso, diminuição em leucócitos e triglicerídeos.

## Metais orgânicos

- Dentre os compostos organomercuriais de maior importância podemos citar o **acetato de fenilmercúrio (Merpacine®)**, **cloreto de metoxietilmercúrio (Aretan®)** e **hidróxido de etoxietilmercúrio (Tillex®)**.
- Devido à reconhecida **neurotoxicidade**, estes compostos têm sua utilização diminuída a nível mundial, embora no Brasil tenham sido permitidos para tratamento de sementes até 1980. Em 1989, o Estado de São Paulo confirmou a contaminação de batatas produzidas em seu território por este grupo de fungicidas, apesar de proibidos para uso na produção agrícola desde 1975.
- Como compostos estânicos de maior uso, o acetato de trifenilestanho e o hidróxido de trifenilestanho.

## Toxicocinética

- Os compostos mercuriais são absorvidos lentamente pela pele e bem absorvidos pelo trato gastrintestinal e respiratório. Alguns são altamente voláteis e tóxicos. São cumulativos. Após absorção concentram-se nos rins, fígado, pulmões, coração, baço, intestino e sistema nervoso.
- O acetato e o hidróxido de trifenilestanho são pouco absorvidos pelo trato gastrintestinal e pele. Após absorção concentram-se em fígado, músculos esqueléticos, baço, coração, rins e cérebro. A biotransformação é lenta e a maior parte é excretada através das fezes.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- Mercúrio e seus compostos reagem com grupos sulfidrilas, resultando em inibição enzimática e alterações patológicas na membrana celular.
- Estes compostos afetam primariamente o **SNC, causando parestesias, ataxia, disartria, perda auditiva e constricção** progressiva do campo visual, tremores, síndrome nefrótica e acrodinia. Pode ocorrer um quadro de ausência e depressão alternado com irritabilidade explosiva. Dermatites diversas e irritações de pele são comuns.
- Os sintomas podem aparecer após semanas ou meses da exposição. **Desordens neurológicas persistem por anos mesmo cessada a exposição.** Atravessam a barreira hematoencefálica e a placenta. **Metilmercúrio é teratogênico** em humanos e exposições perinatais têm causado paralisia e retardo mental.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- Os compostos estânicos tri-substituídos (trifenilestânicos) atuam inibindo a fosforilação oxidativa e aumentando a permeabilidade iônica das membranas das mitocôndrias.
- Estes compostos são altamente irritantes de pele e olhos. Em exposições ocupacionais prolongadas podem provocar cegueira, visão dupla e dificuldade na percepção das cores, mal-estar geral, náuseas, dor epigástrica, hepatomegalia e inflamação do ducto biliar. Nas exposições inalatórias observam-se petéquias e equimoses na traqueia e laringe, congestão nos lóbulos pulmonares e morte, que resulta de insuficiência respiratória associada ao edema encefálico.

# Ftalimidas

- Captan, captafol e folpet são largamente usados como fungicidas, normalmente em misturas com inseticidas como o malation, diazinon e/ou outros fungicidas como o maneb, o que dificulta correlações entre estes agentes e sua toxicidade em humanos.
- Toxicocinética: Apresentam baixa toxicidade aguda oral para animais de laboratório. Em torno de 60% de uma dose oral administrada a animais foi excretada na urina e mais de 90% eliminada nas primeiras 24 horas, via urina e fezes

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- A inibição da função mitocondrial *in vitro* não é específica e o desacoplamento da fosforilação oxidativa não é dominante. Envolve diversos sítios de ação, não bem descritos.
- Captafol tem causado dermatites de contato e conjuntivites. Exposições crônicas por captan em animais resultaram em anorexia e perda de peso.
- Folpet, também em animais de experimentação, têm produzido redução no tempo de protrombina, nos níveis de hemoglobina e ácido úrico, e leucopenia
- De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IARC), captafol possui evidências suficientes de carcinogenicidade em animais e é um provável carcinógeno humano.

## Hidrocarbonetos aromáticos

- **Clorotalonil** é um fungicida muito utilizado no setor hortifrutigranjeiro, com usos adicionais como preservativo de madeira e na área industrial. Apresenta propriedades bactericidas e nematocidas
- **Bifenilas policloradas (PCB)** - Quando aquecidas produzem dibenzofuranos e dibenzodioxinas policloradas, reconhecidamente **mutagênicas, teratogênicas e de alto potencial carcinogênico para humanos**



# Toxicocinética

- O **clorotalonil** é pouco absorvido pela pele e mucosa gastrintestinal. Estudos sobre sua hidrólise indicam que 4-hidroxi-2,5,6-tricloroisoftalonitrila e 3-ciano-2,4,5,6-tetraclorobenzamida são formados a pH 9 mas não a 7. Menos de 6% de uma dose endotraqueal, oral ou dérmica em ratos, foi recolhida na urina e ou sangue dentro de 48 horas
- As **bifenilas** são bem absorvidas por todas as vias, inclusive pele intacta e se acumulam principalmente em tecidos adiposos e cérebro. No meio ambiente são altamente persistentes e sofrem bioacumulação. A excreção é fundamentalmente via fecal, na qual aparece como derivados fenólicos. No leite humano são eliminadas na forma inalterada.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- O **clorotalonil** atua como um agente alquilante e reage com compostos sulfidrílicos celulares. Altamente volátil, possui forte potencial irritante em olhos, trato respiratório, membranas mucosas e pele, causando dermatites, fotossensibilidade e reações alérgicas, anafiláticas e de hipersensibilidade.
- Doses tóxicas agudas intraperitoneais, em animais, desencadeiam fraqueza, debilidade e sedação precede à morte.
- Doses orais crônicas determinam vômitos, hematúria e urina amarelo brilhante, sangramento vaginal, epistaxe e ataxia
- Exposições ocupacionais resultam em dermatites faciais com eritema e edema, eczema e prurido. Altas concentrações produzem reações irritantes como congestão nasal, disfagia, opressão torácica, dispneia e laringoespasma.

# Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- Para as **bifenilas** o mecanismo de ação fungistático sugerido é que estas inibem a adenosina transaminase. São altamente irritantes de olhos, membranas mucosas e trato respiratório. Efeitos relatados após exposição aguda resultam em cefaleia, paralisia flácida, náuseas, vômitos e fadiga.
- Efeitos em trabalhadores expostos ainda incluem mal-estar difuso, indigestão, paralisia de membros, bronquite e danos ao SNC e periférico. Cloracne é apenas um dos efeitos crônicos. Necrose e atrofia hepática têm sido relatadas como causa de morte em exposições a longo prazo.

# Metais inorgânicos

Aproximadamente 18 elementos podem caracterizar um ou mais agrotóxicos inorgânicos. Dentre estes, os sais de cobre são largamente usados como fungicidas.

- Toxicocinética: Cobre e seus compostos podem ser absorvidos por ingestão, inalação e via dérmica. Apresentam baixa toxicidade aguda e a maior via de excreção são as fezes.

# Compostos de Cobre

- Na agricultura os compostos de cobre são utilizados como fungicidas e para preparar produtos com esta ação, como algicidas para reservatórios municipais, equipamentos de irrigação, piscinas e sistemas de refrigeração industriais e ainda como suplemento alimentar em rações e fertilizantes. Sua ação como fungicida inclui ações nas folhas, sementes, madeira, tela e couro. O composto mais utilizado mundialmente é o sulfato de cobre.
- Quanto à utilização do **sulfato de cobre** 7% de sua produção são empregados no tratamento de água, 65% é utilizado na agricultura e 28% na indústria, incluindo a produção de cromoarseniato de cobre (preservante de madeira), galvanoplastia e manufatura de corantes<sup>2</sup>

# Toxicocinética

- O cobre é bem absorvido pelas vias dérmica, inalatória e gastrintestinal, sendo que para a última as taxas de absorção variam de 30 a 50%.
- Uma vez absorvido o cobre na células vermelhas se liga a eritrocupreína e se acumula no fígado, rins e pulmões.
- A excreção do cobre pela via urinária é bastante baixa, apenas cerca de 2 a 4% é eliminado por esta via. A via fecal representa cerca de 18% da eliminação, e a via biliar pode representar até 80% do cobre absorvido. Além disso, outras vias de eliminação incluem a pele, o cabelo e o suor. A meia-vida de eliminação do cobre, considerando a via biliar como principal via de eliminação, pode variar de 13 a 33 dias

# Mecanismos de Toxicidade

- O cobre é um elemento essencial para o funcionamento de várias enzimas como a catalase e a peroxidase e é um importante agente catalítico para a síntese do heme e para a absorção do ferro
- Níveis excessivos de cobre inibem os grupos sulfidrilas de enzimas, responsáveis por proteger o organismo contra os danos provocados pelos radicais livres. A inibição da glicose 6- fosfatase leva à hemólise.
- O excesso de cobre exerce uma ação nos lisossomas, causando danos nucleares.
- Estudos sugerem o possível desenvolvimento de tolerância frente à exposição a altos níveis de cobre. Alguns estudos em animais sugerem também o estímulo do nervo vago, resultado em redução acentuada na vagotomia abdominal, reduzindo assim a êmese.

# Efeitos agudos

- A exposição dérmica ao cobre pode causar irritação, eczemas, dermatites de contato, hipersensibilidade, descoloração do cabelo, dentes e pele.
- A ingestão aguda pode causar irritação, vômitos e náuseas severas, salivação, dor abdominal do tipo “queimação”, hemólise, alterações gastrintestinais com gastrite hemorrágica, hematemese e melena, anemia, hipotensão, tonturas, coma, choque e morte. Falência renal e hepática podem ocorrer alguns dias após a ingestão aguda. A formação de metemoglobina pode ocorrer, ainda que raramente. Dispneia e taquipneia, bem como edema pulmonar e alveolar.
- A exposição ocular pode causar irritação, conjuntivite, edema palpebral, ulceração e turbidez córnea.
- Hemoglobinúria e hematúria podem ocorrer.



- **Neurotoxicidade:** Após a exposição ao cobre podem ser observadas depressão do sistema central, tontura e cefaleia. Não foram observados efeitos na atividade motora, na habilidade do aprendizado, na memória e nos níveis de dopamina e noripenifrina cerebrais.
- **Imunotoxicidade:** As informações relacionadas à imunotoxicidade do cobre após ingestão se restringem a estudos em camundongos que ingeriram água com concentrações variadas de sulfato de cobre durante 8 semanas. Nestes estudos os resultados relacionados à função imune foram imunidade humoral e aumento na resposta linfoproliferativa à *Escherichia coli*.

- **Efeitos reprodutivos:** Não são descritos estudos relacionados aos efeitos reprodutivos em humanos.
- **Genotoxicidade:** A literatura não reporta estudos em relação aos efeitos genotóxicos seja pela exposição por via oral, inalatória e dérmica humana
- **Carcinogenicidade:** A carcinogenicidade do cobre ainda não foi adequadamente avaliada. Um aumento no risco de câncer foi observado em soldadores de ligas de cobre, contudo este risco foi atribuído à exposição concomitante ao arsênio. O risco aumentado de câncer de estômago e pulmões tem sido descrito em mineradores, contudo o elevado índice de tabagismo e a exposição concomitante à radioatividade, sílica, ferro e arsênio parecem estar associados a esta carcinogênese. De acordo com as instituições que classificam os compostos quanto à carcinogenicidade o cobre e seus compostos são compostos **não** classificáveis como agentes carcinogênicos humanos.

## Avaliação laboratorial: exames específicos

- A obtenção dos níveis de cobre em sangue total é uma medida interessante caso existam sintomas.
- Além disso, avaliação da função hepática e função renal são importantes parâmetros no acompanhamento de intoxicações agudas.
- Nos casos de intoxicação grave foram evidenciados níveis de cobre sérico maiores que  $500\mu\text{g}/\text{dL}^5$ .

# Tratamento

- São poucas as experiências com agentes quelantes nos casos de intoxicação aguda envolvendo cobre.
- Os dados disponíveis são relacionados com intoxicações crônicas. Dimercaprol (BAL), penicilamina, ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) são opções para terapia quelante.
- Apesar de a penicilamina ser o agente de escolha nos casos de Síndrome de Wilson, a indicação para os casos de intoxicações crônicas de outras etiologias é primeiro tentar outro agente quelante menos tóxico, como o BAL e somente utilizar penicilamina se o outro agente não estiver disponível ou não for bem tolerado pelo paciente<sup>5</sup>.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- O cobre participa como constituinte de vários sistemas enzimáticos a exemplo do ácido ascórbico oxidase, lactase e tirosinase. Seu mecanismo toxicológico envolve a inibição de grupos sulfidrilas de enzimas como a G-6PD e glutathione redutase, importantes protetores celulares contra radicais livres. Também produz hemólise por aumento da oxidação dos grupos sulfidrilas da hemoglobina.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- O cobre e seus sais, dependendo da concentração, são altamente irritantes e produzem irritação de olhos e membranas mucosas, gastroenterite, vômitos esverdeados e diarreia. A absorção sistêmica pode ocasionar danos renais e hepáticos, hipotensão, falência renal oligúrica e choque.
- Trabalhadores expostos a poeiras e fumos de cobre podem apresentar calafrios, febre, dor de cabeça, dores musculares, descoloração de pele e cabelos, dificuldade respiratória, pneumonite química. Fibrose intersticial pulmonar evoluindo para lesões granulomatosas tem sido relatada em trabalhadores expostos a sais de cobre via pulverização de vinhas.

# Fumigantes

- Vários grupos químicos são utilizados como fumigantes. Entre eles podemos incluir os hidrocarbonetos halogenados, óxidos e aldeídos, compostos nitrogenados e sulfurados, fosfatos metálicos e outros.
- Fosfatos metálicos: São usados principalmente como preservativos de grãos estocados, contra roedores e pragas. Nos últimos anos, no Norte da Índia, têm sido relatados envenenamentos epidêmicos, cujas mortes excedem as da tragédia de Bhopal. Mortes também têm sido referidas no Texas e Califórnia.
- O exato mecanismo de ação não é conhecido. Em animais, induz inibição não competitiva da citocromo C oxidase da mitocôndria.

# Sintomatologia

- Fosfetos metálicos em presença de umidade liberam o gás fosfina, altamente letal, com efeitos sobre órgãos que requerem alta demanda de oxigênio como os pulmões, cérebro, rins, coração e fígado. Os sinais e sintomas clínicos são imediatos e caracterizam-se por fadiga, cefaleia, náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, sangramento gastrointestinal, icterícia, dispneia, edema pulmonar severo, choque, oligúria e coma. Também ocorrem marcada taquicardia, alterações sensoriais, depressão do SNC, miocardite tóxica e colapso cardiocirculatório.
- Trabalhadores especializados na fumigação de grãos estocados referem sintomas menores como tosse, dispneia, opressão torácica, dor de cabeça, tontura, vertigens, letargia, anorexia, dor epigástrica. Apresentam ainda roncos difusos bilaterais à ausculta pulmonar e diminuição dos reflexos motores.



# Brometo de metila e correlatos

- Brometo de metila e agentes correlatos como dibrometo e dicloreto de etileno são gases e/ou líquidos voláteis potencialmente letais, usados predominantemente como inseticidas fumigantes de solo, em vagões, *containers* e silos contendo alimentos perecíveis, em construções urbanas, previamente evacuadas
- Toxicocinética: São produtos bem absorvidos por todas as vias, sendo a inalatória a mais importante via de intoxicação. A via dérmica é possível devido à capacidade destes halogenados de penetrar não somente na pele intacta e membranas mucosas como também em equipamentos de proteção do tipo borracha e neoprene.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- Brometo de metila é um potente agente alquilador e alquila irreversivelmente o DNA, a glutatona e numerosas proteínas. Possui afinidade especial por grupos sulfidrilas levando a inibição enzimática. Considerado pela National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) como um carcinógeno ocupacional em potencial.
- Os maiores efeitos tóxicos agudos incluem cianose, dispneia, edema pulmonar, aumento da irritabilidade do miocárdio, fibrilação ventricular, efeitos neurológicos, depressão do SNC, irritação e necrose de pele e musculatura esquelética, náuseas, vômitos, tremores, injúrias ao fígado e danos renais.

## Mecanismo de ação e sintomatologia clínica

- A morte normalmente ocorre por falência respiratória fulminante com edema pulmonar não cardiogênico e/ou complicações epileptiformes.
- Sequelas neurológicas crônicas incluem um amplo espectro de distúrbios neurológicos e psiquiátricos como ataxia, afasia, neuropatia periférica, psicoses, delírios, demência, sintomas extrapiramidais, tremores, mioclonias e outros

## Conclusões

- Apesar das poucas notificações, as exposições aos fungicidas tem potencial de toxicidade para vários sistemas biológicos, incluindo endócrino, reprodutor, cardiovascular, neurológico, entre outros, além de alguns apresentarem possibilidade de teratogenicidade e carcinogenicidade.
- É importante estar atento a história laboral e presença de sinais, sintomas sugestivos, além de doenças que possam ser causadas ou desencadeadas pela intoxicação por estes agrotóxicos.

OBRIGADA!!