

Abordagem inicial no atendimento ambulatorial em distúrbios neurotoxicológicos. Parte II – agrotóxicos

Initial approach to outpatient treatment of neurotoxicological disorders. Part II – pesticides

Marlos Fábio A. de Azevedo¹

Resumo

Introdução. A venda de agrotóxicos no Brasil representa 86% do mercado consumidor da América Latina, com um faturamento anual que chega a US\$ 7 bilhões. O desconhecimento e a falta de percepção dos riscos inerentes a utilização dessas substâncias é constatada com frequência aumentando as chances de intoxicação por tais agentes. **Métodos.** Trata-se de revisão atualizada da literatura a partir de pesquisa na base de dados MEDLINE e LILACS. Também utilizaram-se livros e documentos publicados em formato eletrônico. **Resultados e discussão.** Distúrbios neuromusculares, distúrbios do movimento, alterações cognitivo-comportamentais e neurofisiológicas têm sido relacionados a inúmeros agentes tóxicos nos últimos anos. A proposta deste artigo é revisar os principais distúrbios neurológicos associados à exposição crônica por agrotóxicos. A fim de facilitar a abordagem inicial no atendimento ambulatorial aos distúrbios neurotoxicológicos foram confeccionadas tabelas descrevendo os principais agentes tóxicos, as fontes de exposição envolvidas e suas principais manifestações neurológicas. **Conclusão.** Inseticidas, herbicidas, fungicidas e fumigantes são alguns agrotóxicos envolvidos nos distúrbios neurotoxicológicos. Contudo, fica evidente nesta revisão que são necessários novos estudos a fim de determinar a real associação destes e outros agrotóxicos nos distúrbios crônicos do sistema nervoso central e periférico.

Palavras-chave: ambulatório, neurotoxicologia, agrotóxicos

Abstract

Introduction. The sale of pesticides in Brazil represents 86% of the Latin American consumer market, with annual revenues reaching up to US\$ 7 billion. Lack of knowledge and unawareness of the risks inherent to the use of these substances is frequently found, increasing the possibility of intoxication by these agents. **Methods.** The method consists of an updated review of the literature based on research in the MEDLINE and LILACS databases, as well as books and documents published online. **Results and discussion.** Neuromuscular disorders, movement disorders, cognitive-behavioral and neurophysiologic alterations have been attributed to innumerable toxic agents in recent years. This article proposes to review the main neurological disorders associated with chronic exposure to pesticides. To make easy the initial approach to outpatient treatment of neurotoxicological disorders, tables were devised to describe the main toxic agents, the sources of exposure involved and their main neurological manifestations. **Conclusion.** Insecticides, herbicides, fungicides and fumigants are some of the pesticides involved in neurotoxicological disorders. However, this review reveals the need for new studies to determine the real association of these and other pesticides in chronic disorders of the central and peripheral nervous systems.

Keywords: outpatient clinic, neurotoxicology, pesticides

¹Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana, Ambulatório de Neurotoxicologia, Rio de Janeiro, BR.

Endereço para correspondência: Marlos Fábio A. de Azevedo. Fundação Oswaldo Cruz, Rua Leopoldo Bulhões, 1480, Manguinhos, CEP: 21041-210, Rio de Janeiro, BR. E-mail: mfaazevedo@ensp.fiocruz.br

Introdução

O equilíbrio entre o custo e benefício da utilização de agrotóxicos é discutido há tempos. A sua utilização no controle de vetores causadores das mais variadas doenças aos seres humanos é de extrema utilidade pública. Outras áreas como a agricultura, florestal e urbana se beneficiam amplamente. Todavia, o custo ambiental da utilização desses agentes, muitas vezes de forma indiscriminada, eleva o risco de efeitos deletérios à saúde.

Segundo a *Food and Drug Administration* (FDA), são catalogados até o momento 1603 agentes químicos¹. Os herbicidas por serem menos tóxicos são os agrotóxicos mais utilizados nos EUA². Outros países, incluindo o Brasil, utilizam inseticidas possivelmente devido a um menor custo. Na agricultura não é incomum a utilização de mais de um tipo de agrotóxico. O desconhecimento e a falta de percepção dos riscos inerentes a utilização dessas substâncias é constatada no campo^{3,4}. Isso pode aumentar as chances de intoxicação por tais agentes. O Brasil com sua dimensão continental e forte atividade agrícola, desponta como um dos principais países na área. É o quinto país exportador de produtos agrícolas (FAO, 2004), sendo o maior consumidor mundial de agrotóxicos^{5,6}. A venda de agrotóxicos no Brasil representa 86% do mercado consumidor da América Latina, com um faturamento anual que chega a US\$ 7 bilhões⁶. Ao todo, são 1224 produtos formulados registrados e cerca de 450 ingredientes ativos⁷. No Brasil, as intoxicações agudas por agrotóxicos ocupam a terceira posição dentre os agentes causais, sendo a maioria dos casos por inseticidas (73%), raticidas (15,3%) e herbicidas (9,7%), apresentando como principais circunstâncias a tentativa de suicídio, os acidentes e as atividades ocupacionais⁸.

Os distúrbios neuromusculares estão classicamente envolvidos com os mais variados tipos de agrotóxicos. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) vem sendo cada vez mais estudado. Alterações cognitivo-comportamentais e distúrbios do movimento podem estar associados a esses agentes, apesar de que ainda necessitam de mais estudos que confirmem esses resultados.

Metodologia

Trata-se de revisão atualizada da literatura a partir de pesquisa realizada na base de dados MEDLINE e LILACS, no período compreendido entre 1966 a 2009, cruzando os seguintes descritores (e seus

correspondentes em inglês) combinados dois a dois: inseticidas (organofosforado, organofosfato, carbamato)- neuropatia, cognição, comportamento, Jamaica Ginger, sarin, ELA; inseticida (organoclorado)- neurodesenvolvimento, tremor, dopamina, parkinsonismo, ressonância magnética; herbicidas- 2,4-D, toxicologia, teste do micronúcleo, dopamina, parkinsonismo, paraquat; fungicidas- carcinogenicidade, parkinsonismo, neurodegeneração; fumigantes- metilbromídeo, neuropatia. A escolha dos artigos baseou-se na data de publicação (mais recente) e sua importância dentro do contexto da revisão. Também utilizou-se livros e documentos publicados em formato eletrônico.

Inseticidas

Compostos organofosforados (COs), carbamato, piretrina/piretróide e organoclorado são os principais representantes desta classe. Esses agentes possuem ação tóxica aguda e crônica no SNC e sistema nervoso periférico (SNP). Todavia, conforme mencionado anteriormente daremos um maior enfoque na manifestação das doenças decorrentes da intoxicação crônica.

Os organofosforados e carbamatos são absorvidos na pele, trato respiratório e trato gastrointestinal, e muitas vezes sua absorção é facilitada pelos solventes presentes na formulação. Depois de absorvidos, os seus produtos de biotransformação são rapidamente distribuídos por todos os tecidos. A excreção desses compostos ocorre principalmente através da urina e das fezes, sendo que 80 a 90% da dose absorvida são excretadas em 48hs. Uma pequena proporção destas substâncias e suas formas ativas (oxons) são excretadas sem modificação pela urina. Dependendo do composto e da via de entrada a $\frac{1}{2}$ vida destes agrotóxicos após administração única varia em minutos e poucas horas⁸.

O organofosfato pode estar associado ao desenvolvimento de uma neuropatia periférica tardia chamada de polineuropatia tardia induzida por organofosfato (OPIDP). Tem início duas a três semanas após a exposição aguda, podendo ser classificada como uma axonopatia sensitivo motora distal. As crianças são mais resistentes ao OPIDP não estando associada com a inibição da acetilcolinesterase (AChE). O seu alvo é a esterase neurotóxica (NTE), que é uma enzima rapidamente reconstituída pelo organismo. Para haver manifestação clínica é necessário o comprometimento de pelo menos 70% da NTE, e este processo ocorre após algumas horas da intoxicação⁹. Quando os

primeiros sinais clínicos da OPIDP são aparentes a NTE já está reposta. Hipóteses para explicar as conseqüências da interação OP-NTE incluem a perda da função não esterase da NTE, o que poderá ser essencial para o axônio, ou um ganho da função tóxica do binômio tempo-fosforilação da NTE, o que poderia acarretar uma redução no transporte axonal¹⁰. Outra possibilidade é o polimorfismo genético da AchE nos humanos que poderia causar uma deficiência parcial da AchE, contudo ainda não há clara evidência disso. Em modelo animal, observa-se a presença de anticorpos antiproteína glial ácida fibrilar (anti-GFAP) na OPIDP, podendo vir a se tornar um biomarcador para esta doença¹¹. Apesar da íntima relação da AchE com aspectos cognitivos, sua diminuição na neuropatia periférica não é comparada ao SNC. Há grande incerteza quanto à alteração cognitivo-comportamental relacionada aos agrotóxicos. Novos estudos são necessários para esclarecer essas dúvidas^{12,13}.

Condição semelhante à intoxicação por organofosforado foi descrita durante o período de Lei Seca nos EUA, quando se produzia uísque ilegal em destilarias domésticas. Cerca de 50.000 pessoas consumiram Jamaica Ginger ou Jinger Jake, que foi verificado mais tarde tratar-se do triortocresil fosfato (TOCP). Clinicamente, o quadro inicial era caracterizado por uma neuropatia periférica. Posteriormente, o paciente desenvolvia espasticidade e reflexos vivos típicos da síndrome do neurônio motor superior¹⁴.

O sarin pertence à classe dos COs. Está associado a inúmeras manifestações do SNC e SNP quando exposto agudamente aos seres humanos. Infelizmente, destacou-se quando utilizado em ataques terroristas. Contudo, alguns estudos, em especial os japoneses, relataram início de distúrbios neurológicos meses, até mesmo anos após a exposição aguda¹⁵.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença degenerativa que acomete os neurônios da ponta anterior da medula e do tronco cerebral. É rapidamente progressiva levando ao óbito em alguns anos. A deficiência da enzima paraoxonase 1 (PON1), observada na intoxicação por COs, em especial organofosfato, é associada à doença^{16,17}. Todavia, novos estudos são necessários para corroborar estes resultados.

O diagnóstico laboratorial da intoxicação por organofosforado é realizado através da dosagem da acetilcolinesterase eritrocitária e colinesterase plasmática. A primeira é mais sensível ao SNC. Na fase aguda tem uma diminuição maior que 50%, retornando aos níveis

normais em cinco a sete semanas. Contudo, hemoglobinopatias e anemia hemolítica podem alterar o seu resultado. A segunda pode estar alterada em pacientes portadores de cirrose hepática, gestação, desnutrição e variações genéticas. Costuma retornar ao normal em quatro a seis semanas^{9,13}.

De modo geral o tratamento na fase aguda da intoxicação por organofosforado, além do tratamento sintomático, é realizado através da administração de atropina e pralidoxina^{8,13}.

Carbamatos estão mais associados à intoxicação aguda. Contudo, alguns relatos advogam que a exposição a doses muito elevadas de metilcarbamato (carbaril, carbopuram), podem resultar em neuropatia periférica semelhante à OPIDP (neuropatia subclínica). Na fase aguda, a diminuição da acetilcolinesterase eritrocitária permanece em níveis baixos somente por duas horas, retornando ao seu normal após este período. Em casos de intoxicação moderada há diminuição leve da butirilcolinesterase (BuChE). O tratamento é à base de atropina e o uso de oximas geralmente não é recomendado. Faz-se exceção os casos de intoxicação por aldicarb (“chumbinho”)¹⁸.

Os compostos organoclorados podem ser absorvidos através da pele, trato digestivo e respiratório. A absorção pode ser modificada pelo veículo (solventes), pela presença de gorduras e pelo estado físico do praguicida. A volatilidade destes compostos é limitada, mas partículas suspensas no ar podem ser inaladas e/ou ingeridas e absorvidas. Estes agentes são altamente lipossolúveis, sendo distribuídos e depositados no tecido adiposo. Outros órgãos também são passíveis de depósito como a medula óssea, fígado, rins, coração e SNC. Alguns compostos podem permanecer acumulados indefinidamente. Concentram-se no leite materno e no tecido fetal. A maioria dos organoclorados são indutores das enzimas do sistema microssômico hepático, interferindo em seu próprio metabolismo e no de outras substâncias químicas. A principal via de eliminação é a biliar, porém quase todos têm produtos quantificáveis na urina e alguns nas fezes. Muitos dos compostos não biotransformados são reabsorvidos no intestino (circulação enterohepática), retardando a sua excreção⁸.

Esta classe inclui: DDT [1,1,1- tricloro-2, 2-bis (4-clorofenil) etano] e seus análogos; ciclodienos como o clordano, aldrin, dieldrin, heptaclor, endrin e toxafeno; os hexaclorociclohexanos como o lindano; e estruturas em cadeia como o mirex e clordecona¹⁹. É extremamente

lipossolúvel e metabolicamente resistente, possuindo uma $\frac{1}{2}$ vida longa. A $\frac{1}{2}$ vida do DDE é de 10 anos, sendo que de outros compostos pode chegar até 30 anos²⁰. Mesmo após a sua aplicação no solo, tempo semelhante é observado. Devido a essas características é chamada de substância de bioacumulação persistente²⁴.

Nos humanos, o sintoma mais precoce é a hiperestesia da boca e parte inferior da face, acompanhado por parestesia da mesma área e da língua. Vertigem, tremor de extremidades, confusão mental e vômitos se seguem, onde convulsões ocorrem somente em intoxicação severa²¹. Alguns estudos observaram atraso do desenvolvimento psicomotor em crianças expostas a este agente *in utero*²². O tremor, em especial o tremor essencial, é bastante prevalente em trabalhadores expostos cronicamente aos organoclorados com alguns estudos evidenciando mais de 67% dos casos²³. Pode ter início até mesmo oito meses após a exposição²⁴.

O dieldrin foi encontrado em grande concentração em neurônios dopaminérgicos do núcleo caudado de pacientes com doença de Parkinson quando comparados aos controles²⁵. Outros inseticidas como o rotenóide, em animais, são utilizados como modelo para doença de Parkinson. Contudo, não há evidências que corroborem esse quadro em seres humanos²⁶.

A redução do GABA e inibição do GABA, assim como a degeneração do córtex cerebelar parecem estar envolvidos em sua fisiopatogenia²⁷. Seu mecanismo de ação é semelhante ao piretróide, ativando o canal de sódio. Todavia, os canais de K e Ca também estão envolvidos. Alteram os níveis de alguns neurotransmissores como a acetilcolina, norepinefrina, serotonina, assim como o GMP cíclico²⁸.

Na fase aguda, o tratamento é sintomático podendo utilizar-se drogas antiepilépticas (DAEs) em caso de crise convulsiva.

Herbicidas

Os compostos clorofenoxi ficaram conhecidos porque faziam parte do “agente laranja” utilizado como desfolhantes durante a guerra do Vietnã. Atualmente, são amplamente usados no controle de plantas de folhas largas em áreas de pastagens, cultura de cereais, ao longo de rodovias e terrenos públicos. São bem absorvidos pela via digestiva e inalatória, mas apresentam reduzida absorção na pele. Não são acumulados no tecido adiposo e ligam-se amplamente a proteínas. Embora alguns ácidos sofram conjugação, a biotransformação

no organismo é limitada e são excretados sem alterações pela urina. A $\frac{1}{2}$ vida do 2,4-D no organismo humano é de 13 a 39 horas, enquanto que a do 2,4,5-T é de cerca de 24 horas. Em geral, a $\frac{1}{2}$ vida é diminuída quando o pH é alcalino⁸.

Os mecanismos de ação dos herbicidas clorofenoxi dividem-se em: 1- lesão da membrana celular; 2- interferência com as vias metabólicas envolvendo a acetil-coenzima A; 3- separador da fosforilação oxidativa²⁹.

Os compostos clorofenoxi, em especial o 2,4-D, na fase aguda pode causar vômitos, queimação na boca, dor abdominal, hipotensão e miotonia. O envolvimento do SNC é caracterizado por confusão mental e torpor, podendo até mesmo evoluir para o coma³⁰.

Na exposição crônica há o desenvolvimento de neuropatia periférica. A ENMG evidencia um padrão desmielinizante, caracterizado por uma diminuição da velocidade de condução. Degeneração ganglionar, miotonia e alterações comportamentais também são descritas. Alguns estudos evidenciaram em modelo animal possível associação com astrocitoma³¹. A atrazina e trifluralina causaram aumento significativo no número de micronúcleos^{32,33}.

O tratamento consiste em alcalinização da urina com bicarbonato IV e sintomáticos³⁰.

Os compostos biperidila são pouco absorvidos por via digestiva, inalatória ou através da pele íntegra, contudo atingem rapidamente altos níveis séricos. Após a absorção, não se liga às proteínas plasmáticas e se distribui amplamente em todo o organismo, mas as maiores concentrações são encontradas principalmente nos rins, nos pulmões e nos músculos. Atravessa a barreira placentária e atinge concentrações mais elevadas no feto do que na própria mãe. Mais de 90% da dose absorvida é eliminada pelos rins nas primeiras 12-24h depois da ingestão, porém a $\frac{1}{2}$ vida é prolongada quando a função renal está comprometida⁸.

Compostos biperidila compreendem o paraquat e o diquat. Em modelo animal, há evidências que o paraquat devido a sua semelhança com o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraiodopiridina (MPTP) poderia levar ao desenvolvimento da doença de Parkinson³⁴. No entanto, ainda não há clara evidência disso nos seres humanos.

No SNC, uma hipótese é que pela semelhança ao MPP+ (metabólito tóxico do MPTP) poderia causar lesão oxidativa através do mecanismo de radical livre; o que explicaria a vulnerabilidade relativa dos neurônios dopaminérgicos, que são por si só mais susceptíveis à lesão oxidativa³⁵. O paraquat pode ser transportado

Tabela 1. Distúrbios neurológicos decorrentes da intoxicação por agrotóxicos.

Agente	Fontes de exposição	Clínica
Inseticidas		
Organofosforado e Carbamato	Fruticultura, horticultura, cultura de algodão, cereais, sementes, plantas ornamentais, processo industrial (fabricação, formulação e aplicação), agropecuária e controle de vetores em saúde pública	Aguda: alterações pupilares (miose>normal/midríase [intoxicação severa]>anisocoria), cefaléia, desequilíbrio, desconforto, agitação, ansiedade, tremores, dificuldade de concentração, visão turva. Podem ser seguidos por torpor, ataxia, vertigem, confusão mental e acatisia. Além disso: fraqueza muscular, fadiga, fasciculações, câibras, hipo ou arreflexia e coma. Depressão do SNC e crises convulsivas são mais frequentes em crianças. A causa da morte pode estar associada à paralisia dos centros respiratórios e circulatório
		Síndrome intermediária: fraqueza proximal e paralisia que ocorrem 12 horas a 7 dias após a exposição (dificuldade para movimentar o pescoço e levantar a cabeça, oftalmoparesia, movimentos oculares lentos, fraqueza dos músculos da face, dificuldade para deglutir, fraqueza das extremidades (principalmente proximal), arreflexia, paralisia da musculatura respiratória e morte. Ex.: malation
		Crônica: cefaléia, fraqueza muscular, nistagmo, tremores, neuropatia periférica, distúrbio do sono, perda do apetite, alteração cognitivo-comportamental?
Organofosfato		Tardia: PNP sensitivo-motora. Aparece 6-21 dias após a exposição. Inicia-se com dores musculares, fraqueza distal progressiva, hiporeflexia, ataxia, seguida por paralisia flácida, espasticidade e quadriplegia. Ex.: malation. Outros: cefaléia, perda de memória, confusão, fadiga, alteração cognitivo-comportamental?
Sarin		Aguda: semelhante à intoxicação aguda por organofosforado/carbamato
		Crônica: zumbido, desequilíbrio, fraqueza muscular, ↓ da sensibilidade vibratória, neuropatia periférica com predomínio sensitivo, transtorno de humor (ansiedade e depressão), alteração em testes neuropsicológicos
Piretrinas e piretróides	Agricultura, pecuária, ambiente domiciliar, campanhas de saúde pública e tratamento de ectoparasitoses	Aguda: parestesia, queimação, prurido nas áreas atingidas (piora com água morna e suor), sonolência, cefaléia, anorexia; Resposta tipo I: alteração comportamental, hiperreflexia, tremor, fadiga, fraqueza muscular, fasciculação; Resposta tipo II: tremor, hipersialorréia, disautonomia, alteração do nível de consciência (torpor e coma), crise convulsiva
Organoclorado	Agricultura, silvicultura, saúde pública e ambiente domiciliar	Aguda: cefaléia, tremores difusos, ataxia, hiperestesia na boca e rosto, parestesia (língua, face, pescoço e extremidades), hiperreflexia, agitação psicomotora, vertigem, obnubilação, distúrbios de memória, mioclonias, crise convulsiva Crônica: fraqueza muscular, hiperexcitabilidade, ansiedade, atraso do desenvolvimento psicomotor em crianças, tremor essencial, parkinsonismo
Repelentes de insetos		
DEET	Aplicação na pele ou em roupas	Aguda (crianças): alteração comportamental, desorientação, incoordenação motora, movimentos bruscos, alteração da fala, crise convulsiva Aguda (adultos): sonolência, vertigem, irritabilidade, fraqueza muscular, ataxia, tremores, confusão, agitação, cefaléia, atetose, distonia, coma, convulsão

continuação da tabela 1

Herbicidas		
Biperidil (Paraquat)	Agricultura, uso doméstico, jardinagem, controle florestal, vias expressas e áreas industriais	Aguda: desequilíbrio, cefaléia, febre, mialgias, letargia, coma Crônica: parkinsonismo
Fosfometil (Glufosinato)	Controle de ampla variedade de ervas anuais, bienais e perenes, culturas de frutas, vegetais, grãos, algodão, silvicultura, pastagens e ervas aquáticas	Aguda: desorientação, crise convulsiva, amnésia global transitória
Clorofenoxiacético (agente laranja)	Desfolhante durante a Guerra do Vietnã	Aguda: SNC- cefaléia, miose, nistagmo, alucinação, alteração do comportamento, ataxia, letargia, convulsão, torpor e coma; SNP astenia, fasciculações, arreflexia ou hiperreflexia, miotonia, hipertonia, clonus, neuropatia periférica
2,4-D	Desfolhante, cultura de cereais, ao longo de rodovias e terrenos públicos	Aguda: queimação na boca, miotonia, confusão mental, torpor, coma Crônica: neuropatia periférica, alteração cognitivo-comportamental ?
Fungicidas		
Ditiocarbamatos (Maneb)	Agricultura- proteção de sementes (armazenamento, transporte e germinação), jardinagem- proteção de culturas (maduras, mudas, frutas, flores, culturas em geral e de pastagens), ambiente doméstico- proteção de paredes (adicionados à tinta), carpetes e móveis	Crônica: parkinsonismo, alteração cognitivo-comportamental ?
Raticidas		
Ácido fluoroacético, tiuréias e anticoagulantes	Agropecuária, indústria, ambiente doméstico e campanhas de saúde pública	Aguda: hemorragia intracraniana (casos graves)
Estricnina	Raticida, vermífida, componente menor de catárticos e tônicos, drogas ilícitas adulteradas (cocaína e heroína)	Aguda: hiperreflexia, contrações musculares, opistótono, trismo, riso sardônico, convulsão, rabdomiólise, hipertermia, óbito
Fumigantes		
Metil Bromídeo	Ativo contra insetos, ácaros, nematóides, sementes de ervas daninhas, fungos, ratos	Aguda: letargia, cefaléia, crise convulsiva, parestesia, neuropatia periférica, ataxia Crônica: alteração cognitivo-comportamental, neuropatia periférica

Adaptado de Costa LG e Alonzo HGA^{8,9}.

para o cérebro através do sistema carreador L (LAT-1) de aminoácido³⁶. Outra possibilidade seria o fato de o paraquat efetuar uma regulação para cima da α -sinucleína, levando a um aumento da proteína de fibrilação, o que em última análise é parte importante na formação dos corpúsculos de Lewy³⁷. Em contrapartida, há autores que não acreditam nessa hipótese³⁸. Novos estudos são necessários para confirmarem estes resultados.

Fungicidas

Os fungicidas são amplamente usados na indústria, na agricultura, na jardinagem e no ambiente doméstico.

São derivadas das mais variadas estruturas químicas. Encontram-se compostos inorgânicos simples (ex.: enxofre e o sulfato de cobre), compostos aril ou alquil-mercuriais, organoestânicos, fenóis clorados e derivados do ácido tiocarbâmico contendo metais. Os ditiocarbamatos e os compostos de cobre são os mais encontrados no mercado⁸.

Os ditiocarbamatos são divididos em dois grupos: 1) dimetilditiocarbamato e 2) etilenobisditio-carbamato. O segundo possui maior interesse neurotoxicológico. Causam pouca toxicidade aguda pela via oral, dérmica ou inalatória, todavia sua exposição crônica pode causar

efeitos adversos decorrentes do próprio agente, produtos oriundos do seu metabolismo ou pelo metal em sua composição. A nomenclatura dos etilenobisditiocarbamatos varia de acordo com o composto dos metais catiônicos, sendo seus principais exemplos: maneb (Mn), ziran (Zn), zineb (Zn) e mancozeb (Mn e Zn)²⁶.

O seu metabólito em comum é a etilenotiuréia (ETU) que em ratos e camundongos acarretou hipotireoidismo, hipertrofia da tireóide e em alguns casos tumores desta glândula³⁹. Em modelo animal, altas doses desses compostos causam paralisia das patas traseiras, que estão possivelmente relacionadas à liberação parcial de bissulfeto de carbono como subproduto do seu metabolismo⁴⁰.

O quadro agudo de exposição ao ditiocarbamato é caracterizado por irritação na pele e mucosas. Na exposição aguda ao maneb foi descrita insuficiência renal e alterações neurocomportamentais⁸. Quando crônica pode ser associada ao parkinsonismo que está mais ligado a presença do manganês do que ao efeito direto do ditiocarbamato⁴¹. O maneb também produz degeneração nigroestriatal quando dado em conjunto com o paraquat. Potencializa a neurotoxicidade ao MPTP, afeta neurônios dopaminérgicos e inibe funções mitocondriais⁴².

No caso de intoxicação aguda o tratamento é sintomático. Deve-se realizar a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado em caso de ingestão⁸.

Fumigantes

Fumigantes como o metil bromídeo podem causar intoxicação aguda ou crônica. Na fase tardia podem aparecer sintomas como letargia, cefaléia, crises convulsivas, parestesia, neuropatia periférica, ataxia, alterações cognitivas e neuropsiquiátricas⁴³. O seu mecanismo de ação, em modelo animal, está associado ao hormônio estimulante gonadotrófico (GSH), o que leva ao estresse oxidativo⁴⁴. O sulfúrio em ruminantes pode causar necrose cerebrocortical (poliencéfalomalácia), decorrente da conversão de microorganismos nos ruminantes em sulfito de hidrogênio⁴⁵.

Conclusão

Inseticidas, herbicidas, fungicidas e fumigantes são alguns agrotóxicos envolvidos nos distúrbios neurotoxicológicos. Contudo, fica evidente nesta revisão que são necessários novos estudos a fim de determinar

a real associação destes e outros agrotóxicos nos distúrbios crônicos do sistema nervoso central e periférico.

Agradecemos a Dr^a. Marisa Moura pelas sugestões realizadas no manuscrito.

Referências

1. Food and Drug Administration. Glossary of pesticide chemicals. Washington DC: Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.cfsan.fda.gov/~acrobat/pestglos.pdf> Acesso em: 28 jan. 2009.
2. United States Environmental Protection Agency. Pesticide industry sales and usage. 2000 and 2001 Market estimates. Washington DC: United States Environmental Protection Agency. Disponível em: http://www.epa.gov/oppbead1/pestsales/01pestsales/market_estimates2001.pdf Acesso em: 02 mar. 2009.
3. Peres F, Rozemberg B, Lucca SR. Percepção de riscos no trabalho rural em uma região agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil: agrotóxicos, saúde e ambiente. *Cad Saúde Pública* 2005;21:1836-44.
4. Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ. Comunicação relacionada ao uso de agrotóxicos em uma região agrícola do Estado do Rio de Janeiro. *Rev Saúde Pública* 2001;35:564-70.
5. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Principais países exportadores de produtos agrícolas. Brasília: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/pls/portal/docs-/PAGE/MAPA/ESTATISTICAS/AGRICULTURA_MUNDIAL/10.7.XLS. Acesso em: 24 jan. 2009.
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Divulga – Notícias da Anvisa: Diário e Mensal. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/100309_1.htm Acesso em: 11 mar. 2009.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Divulga – Notícias da Anvisa: Diário e Mensal. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008091208_link.htm Acesso em: 24 jan. 2009.
8. Alonzo HGA, Corrêa CL. Praguicidas. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, editors. *Fundamentos da toxicologia*. 3th ed. São Paulo; 2008. p. 621-42.
9. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Ehrlich M, Jortner BS. Organophosphorus-induced delayed neuropathy. In: Krieger R, editor. *Handbook of Pesticide Toxicology*. San Diego: Academic Press, 2001. p.987-1012.
10. Lotti M, Moetto A. Organophosphate-induced delayed polyneuropathy. *Toxicol rev* 2005;24:37-49.
12. Colosio C, Tiramani M, Maroni M. Neurobehavioral effects of pesticides: state of art. *Neurotoxicol* 2003;24:577-91.

13. Eckerman DA, Gimenes LS, Souza RC, Galvão PRL, Sarcinelli PN, Chrisman JR. Age related effects of pesticide exposure on neurobehavioral performance of adolescent farm workers in Brazil. *Neurotoxicol Teratol* 2007;29:164-75.
14. Morgan JP, Penovich P. Jamaica ginger paralysis. 47-year follow-up. *Arch Neurol* 1978;35:530-2.
15. Yokoyama K. Our recent experiences with sarin poisoning cases in Japan and pesticide users with references to some selected chemicals. *Neurotoxicol* 2007;28:364-73.
16. Morahan JM, Yu B, Trent RJ, Pamphlett R. A gene - environment study of the paraoxonase 1 gene and pesticides in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicol* 2007;28:532-40.
17. Weisskopf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of chemicals exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:558-61.
18. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Ecobichon DJ. Carbamate insecticides. In: Krieger R, editor. Handbook of Pesticide Toxicology. 1th ed. San Diego: Academic Press, 2001b. p.1087-106.
19. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930.
20. Taylor JR, Selhorst JB, Houff SA, Martinez AJ. Chlordecone intoxication in man, I. Clinical observations. *Neurology* 1978;28:626-30.
21. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Wooley DE. Neurotoxicity of DDT and possible mechanisms of action. In: Prasad KN, Vernadakis A, editors. Mechanisms of action of Neurotoxic Substances. 1th ed. New York: Raven Press, 1982. p.95-141.
23. Louis ED, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Santella RM, Wolff MS. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: A case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicol* 2006;27:579-86.
24. Taylor JR. Neurological manifestations in humans exposed to chlordecone and follow-up results. *Neurotoxicol* 1982;3:9-16.
25. Kanthasamy AG, Kitazawa M, Kanthasamy A, Anantharam V. Dieldrin-Induced Neurotoxicity: Relevance to Parkinson's Disease Pathogenesis. *Neurotoxicol* 2005;26:701-19.
26. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930.
27. Carr RL, Couch TA, Liu J, Coats JR, Chambers JE. The interaction of chlorinated alicyclic insecticides with brain GABA(A) receptors in channel catfish (*Ictalurus punctatus*). *J Toxicol Environ Health A* 1999;56:543-53.
28. Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:32-40.
29. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Hollingworth RM. Inhibitors and uncouplers of mitochondrial oxidative phosphorylation. In: Krieger R, editor. Handbook of Pesticide Toxicology. 1th ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.1169-261.
30. Bradberry SM, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides. *Toxicol Rev* 2004;23:65-73.
31. Garabrandt DH, Philbert MA. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) epidemiology and toxicology. *Crit Rev Toxicol* 2002;32:233-57.
32. Gebel T, Kevekorbes S, Pav K, Edenharder R, Dunkelberg H. In vivo genotoxicity of selected herbicide in the mouse bone-marrow micronucleus test. *Arch Toxicol* 1997;71:193-7.
34. McCormack AL, Thiruchelvam M, Bog ABM, et al. Environmental risk factors and Parkinson's disease. Selective degeneration of nigral dopaminergic neurons caused by the herbicide paraquat. *Neurobiol Dis* 2002;10:119-27.
35. McCormack AL, Atienza JG, Johnston LC, et al. Role of oxidative stress in paraquat-induced dopaminergic cell degeneration. *J Neurochem* 2005;93:1030-7.
36. Shimizu K, Ohtaki K, Matsubara K, et al. Carrier-mediated processes in blood-brain barrier penetration and neural uptake of paraquat. *Brain Res* 2001;906:135-42.
37. Dinis-Oliveira RJ, Remião F, Carmo H, Duarte JA, Navarro AS, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat exposure as an etiological factor of Parkinson's disease. *NeuroToxicology* 2006;27:1110-22.
38. Bartlett RM, Holden JE, Nickles RJ, Murali D, Barbee DL, Barnhart TE, Christian BT, DeJesus OT. Paraquat is excluded by the blood brain barrier in rhesus macaque: An in vivo pet study. *Brain Res* 2009;1259:74-9.
39. Chhabra RS, Eustis S, Haseman JK, et al. Comparative carcinogenicity of ethylene thiourea with or without perinatal exposure in rats and mice. *Fundam Appl Toxicol* 1992;18:405-17.
40. Johnson DJ, Grahah DG, Amarnath V, et al. Release of carbon disulfide is a contributing mechanism in the axonopathy produced by N, N - diethyldithiocarbamate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998;148:288-96.
41. Uversky VN. Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration. *Cell Tissue Res* 2004;318:225-41.
42. Zhang J, Fitsanakis VA, Gu G, et al. Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate and selective dopaminergic neurodegeneration in rat: A link through mitochondrial dysfunction. *J Neurochem* 2003;84:336-46.
43. Lifshitz M, Gavrilov V. Central nervous system toxicity and early peripheral neuropathy following dermal exposure to methyl bromide. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:799-801.
44. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Piccirillo VJ. Methyl bromide. In: Krieger R, editor. Handbook of Pesticide Toxicology. 1th ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.1837-45.
45. Costa LG. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen DC, editor. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York; 2008. p. 883-930. Apud: Gammon DW, Moore TB, O'Malley MA. A toxicological assessment of sulfur as a pesticide. In: Krieger R, editor. Handbook of Pesticide Toxicology. 1th ed. San Diego: Academic Press, 2001. p.1781-91.