
Efeitos do malathion no sistema nervoso central: uma revisão breve

Effects of malathion on the central nervous system: a brief review

Luciana Oliveira Taliano da Silva¹, Bruno Paes De Carli¹

¹Curso de Ciências Biológicas da Universidade Paulista, Campus Rangel, Santos-SP, Brasil.

Resumo

O presente estudo tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos do malathion no sistema nervoso central humano (SNC). Foram obtidas publicações do Google Scholar, SciElo, Pubmed, Lilacs e repositório CAPES no período de 2002 a 2020. Os seguintes descritores foram utilizados: “malathion”, “SNC”, “sistema nervoso”, “intoxicação”, “inseticidas” e “organofosforados”. O inseticida malathion é um organofosforado com meia vida de 32 horas e conforme a via de administração pode ser considerado de Classe II (altamente tóxico). Um dos principais efeitos é a inibição enzimática de colinesterases acarretando o acúmulo de metabólitos e diversas síndromes neurológicas. Apesar do uso liberado e moderada toxicidade, o malathion causa danos significativos no SNC e desse modo deve ser utilizado com cautela para evitar intoxicações.

Descritores: Intoxicação; Malathion; Inseticidas; SNC

Abstract

The present study aims to describe neurotoxic effects of malathion on the human central nervous system (CNS). Methods – A bibliographic survey were performed using papers from Google Scholar, SciElo, Pubmed, Lilacs and Repositório CAPES, between 2002 to 2020. The following key words were used: “malathion”, “CNS”, “nervous system”, “intoxication”, “insecticides” and “organophosphate”. Malathion is an organophosphorus with a short mid-life of only 32 hours, depending on their availability, the insecticide is classified as category “Class II” (highly toxic). One of the main effects is the enzymatic inhibition of cholinesterases causing the accumulation of the metabolites and several neurological syndromes. Despite the liberated use and moderate toxicity, malathion causes significant damage to the CNS and should be used only with care and to avoid pesticide poisoning incidents

Descriptors: Intoxication; Malathion; Insecticides; CNS

Introdução

Os agrotóxicos são compostos capazes de prevenir, reduzir e/ou eliminar o desenvolvimento de pragas em plantações agrícolas. Diversos termos são utilizados de forma recorrente para descrever essas substâncias: inseticida, praguicida, defensivo agrícola, entre outros¹. Embora sejam considerados produtos agrícolas, os agrotóxicos também podem ser utilizados em atividades não agrícolas, em florestas nativas ou outros ecossistemas como açudes e lagos².

O Decreto Federal Brasileiro nº 4.074 de 4 de janeiro de 2002, define os agrotóxicos como produtos de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e no beneficiamento de produtos agrícolas, afim de preservar da ação danosa de seres vivos nocivos bem como substâncias e produtos³.

O consumo de agrotóxicos no Brasil aumentou nas últimas décadas colocando o país como um dos que mais consomem agrotóxicos no mundo. Entre as décadas de 70 a 90, a venda do ingrediente ativo (principal substância química de um agrotóxico) cresceu em 4,3 vezes, passando de 28.043 toneladas para 121.100 toneladas/ano⁴.

Uma pesquisa realizada em 2011 mostrou que cada brasileiro consome indiretamente aproximadamente 5,2 litros de agrotóxico por ano e em 2017 este número aumentou para 7 litros. O Brasil é considerado um dos países que mais utiliza defensivos agrícolas no mundo por decorrência do desenvolvimento do agronegócio

no setor econômico². O número de agrotóxicos liberados em 2019 no país é o maior dos últimos 14 anos sendo que 474 produtos foram registrados e disponibilizados para o uso na agricultura brasileira⁵. O Brasil se encontra na 44ª posição na utilização de agrotóxicos em um total de 193 países⁶.

Os inseticidas organofosforados (OFs) são formados por elementos orgânicos degradáveis⁹. A presença do elemento fósforo (P) em sua estrutura é a principal característica desse grupo. Os OFs apresentam uma ampla diversidade estrutural em seus compostos, gerando uma variabilidade nas propriedades físico-químicas como volatilidade e solubilidade em água que permitem aplicações diversificadas para necessidades específicas^{9,1}.

Estes inseticidas são utilizados desde meados do século XX, havendo relatos de uso como arma química durante a II Guerra Mundial¹⁰. A associação dos compostos OFs com esse evento não resultou em uma visão boa diante do público, acarretando na campanha mundial contra o emprego de agrotóxicos no modo geral. Alguns dos OFs mais utilizados atualmente são: malathion, paration, dissulfoton, diazinon, metamidofós, diclorvos e o glifosato¹.

Apesar de úteis para as práticas agrícolas, os agrotóxicos podem ser extremamente nocivos para o meio ambiente e para a saúde humana. A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que são registradas cerca de 20 mil mortes por ano por conta do consumo de agrotóxicos².

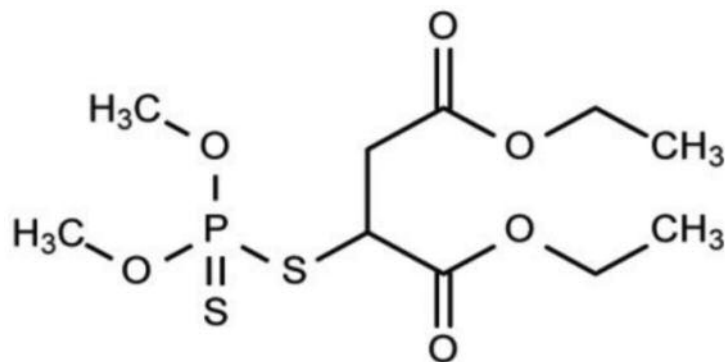


Figura 1. Estrutura química do Malathion. Fonte: Ganash et al. 7

O malathion (MLT) é um inseticida organofosforado desenvolvido em 1950 e ainda hoje é amplamente utilizado, inclusive em ambientes domésticos como jardins¹. O consumo de MLT no Brasil, entre 1991 e 2001, foi de 1.850 para 7.627 toneladas por conta das políticas governamentais voltadas à agricultura. Atualmente o resultado é uma utilização indiscriminada em vários ambientes e atividades o que torna o MLT um dos OFs que mais causa intoxicações¹¹.

OFs são amplamente utilizados por diversos grupos profissionais e/ou diversas profissões⁹. Estudos mostram que trabalhadores da agricultura e pecuária, saúde pública, empresa de controle de pragas, transporte e comércio e produção de agrotóxicos são os mais expostos a essa classe de inseticidas responsáveis pela maioria dos casos de intoxicações no Brasil^{12,13}. O problema ocorre porque esses praguicidas possuem forte atividade biológica, uma alta instabilidade na biosfera, baixo custo e uma fácil produção, tornando o consumo dos OFs atrativo^{14,15,16}.

O uso do MLT é amplo, podendo ser aplicado em diversas culturas agrícolas no combate de insetos. Em uso veterinário é utilizado em diferentes concentrações para o tratamento de piolhos e pulgas. Além dessas formas de aplicação, o MLT é recomendado pelas instituições oficiais para o controle do mosquito *Aedes aegypti* (transmissor de doenças como dengue, febre amarela urbana, Chikungunya e Zika), através de campanhas de nebulização. Em 2016, em nota, a FIOCRUZ sugeriu a troca de inseticidas piretróides para o organofosforado MLT por conta do vetor (*A. aegypti*) ser resistente a ação dos compostos derivados sinteticamente das piretrinas naturais^{17,18}.

Nos últimos anos, ocorreu um aumento da produção científica sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde humana. Contudo, ainda existe uma carência de dados e informações na literatura brasileira sobre intoxicações e possíveis implicações nos sistemas orgânicos causadas por esses produtos. Com intuito principal de difundir a problemática da exposição de xenobióticos, o presente estudo teve como objetivo apresentar os efeitos neurotóxicos do MLT em humanos e principais implicações.

Revisão da literatura

O organofosforado MLT é um inseticida com característica lipossolúvel, ou seja, solúvel em compostos lipídicos. A solubilidade na água é pequena (145 ppm a 20-25° C) e extremamente solúvel na maioria dos solventes orgânicos. O MLT possui uma meia-vida inferior a 48 horas, em condições de pH 7,4 e temperatura de 37,5°C com alta taxa de degradabilidade¹⁷. De fácil acesso, o MLT está disponível no mercado no formato de líquidos oleosos com odor forte e também no formato sólido ou em pó de aspecto cristalino incolor ou colorido sendo que as concentrações variam dependendo da aplicação e uso¹⁷. A composição química do MLT é apresentada como O,O-dimetil-ditiofosfato-de-dietil-mercaptoposuccinato sendo também composto por dimetilbenzeno e substâncias excipientes (figura 1).

Mesmo sendo classificado como um organofosforado de baixa toxicidade por alguns órgãos, o MLT ainda é responsável por um alto número de intoxicações e mortes²⁵. O MLT é biotransformado em malaoxon e degradado pelo organismo. Os efeitos agudos do MLT são relacionados à pureza da substância, a via de administração e a dose¹¹. Os compostos OFs como o MLT são lipossolúveis e biodegradáveis que podem ser rapidamente hidrolisados no ambiente e nos processos biológicos, tendo uma rápida absorção pelos tecidos orgânicos, barreiras placentárias e hematoencefálica^{7,26}.

As doses letais (DL50) dos compostos organofosforados variam muito, incluindo para a mesma substância considerando a via de administração. A DL50 de MLT por via oral em ratos é considerada pouco tóxica (< 500 mg). Contudo, dados na literatura mostram que o MLT é extremamente tóxico para o ser humano, alcançando a classificação toxicológica II, além de ser muito perigoso para o meio ambiente¹⁷.

As acetilcolinesterases (AChE) são enzimas que tem como função degradar a acetilcolina das sinapses nervosas na placa neuromuscular de vários órgãos. Quando ocorre a passagem do estímulo nervoso em uma sinapse há ação da enzima que rompe a acetilcolina em acetato e colina^{8,15}. A neurotoxicidade dos organofosforados ocorre por conta da inibição de enzimas

colinesterases pela ligação destas com o inseticida, desencadeando conseqüentemente o acúmulo de acetilcolina resultando em uma série de síndromes colinérgicas^{19,18}.

Em relação aos receptores, os efeitos da síndrome muscarínica são percebidos nos sistemas respiratório, gastrointestinal, cardiovascular e urinário, através de efeitos nas glândulas exócrinas e sintomas oculares. No caso da síndrome nicotínica, surgem sintomas na musculatura estriada e nos gânglios simpáticos. Os sintomas principais das manifestações clínicas no Sistema Nervoso Central (SNC) são caracterizados por cefaleia, ansiedade, agitação, tremores, sonolência, dificuldade de fala, labilidade emocional, coma e convulsões²⁰.

A neuropatia tardia é uma seqüela recorrente de intoxicações agudas por alguns pesticidas organofosforados^{19,22}. Os efeitos neuropsiquiátricos provocados pelos pesticidas são divididos em dois grupos: efeitos clínicos (estes são visíveis ao exame clínico) e efeitos subclínicos (diagnosticados somente quando se realiza exame laboratorial ou avaliação neuropsicológica)¹⁵.

Um dos mecanismos associados a toxicidade do MLT é a formação de radicais livres provenientes do estresse oxidativo causado nas células. Este fator aponta uma ligação direta entre o MLT e o processo de envelhecimento e ocorrência de doenças degenerativas com ação dos radicais livres. Existem estudos que apresentam esse dano oxidativo das biomoléculas principais presentes no cérebro de pacientes com Alzheimer e outras doenças neuro-degenerativas^{11,21}. Entretanto, é importante ressaltar que a literatura sobre os mecanismos envolvidos na toxicidade induzida por MLT é escassa²⁴.

A exposição ao MLT altera os níveis de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), resultando no aumento dessas substâncias no organismo, e altera a atividade das enzimas antioxidantes glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), superóxido dismutase (SOD), catalase e danos no DNA. O MLT é capaz de induzir alterações neurocomportamentais como ansiedade, prejuízo na memória aversiva e comportamento tipo depressivo²⁴.

O diagnóstico de intoxicações por OFs pode ser feito através do nível sérico da acetilcolinesterase nos glóbulos vermelhos através de espectrofotometria usando o plasma, soro e eritrócitos. Para tratar as intoxicações por inseticidas fosforados é utilizado o sulfato de atropina para o efeito sintomático e os derivados de oxinas. O contrathion é um antídoto químico com capacidade de liberar a ligação das colinesterases com os fosforados orgânicos^{19,15,22,23}.

De todos os compostos OFs, o MLT é o mais utilizado em território brasileiro por conta da sua alta eficácia e baixa toxicidade em mamíferos quando comparado a outros OFs. Entretanto, estudos mostram que os efeitos de intoxicações agudas (síndrome colinérgica) em populações expostas ao MLT são bem próximos dos OFs não comumente utilizados. Além de agir inibindo a enzima AChE, o MLT tem outros alvos bioquímicos que podem ser afetados por sua ação no organismo como

por exemplo a inflamação causada pelo estresse oxidativo²⁴. Esta classe de pesticidas tem a capacidade de alterar o ciclo celular e produzir distorções em nível de replicação do DNA celular, aberrações cromossômicas e ações associadas a patologias como câncer, malformações congênitas, infertilidade e esterilidade, Arteriosclerose, Parkinson e Alzheimer^{27,28}.

Na província de Zhejijang, na China, entre 2014 a janeiro de 2016 foram atendidos um total de 80 (oitenta) pacientes com intoxicação por organofosforados. Todos os pacientes receberam um tratamento de rotina: lavagem gástrica, atropina intravenosa e cuidado de suporte, como a ventilação mecânica caso necessário. Desse 80 pacientes, 17 (dezessete) indivíduos foram intoxicados por malathion, ou seja, 21,25% dos pacientes²⁵. No Brasil, pouco se encontra na literatura sobre a intoxicação por MLT. Um estudo realizado por Oliveira e Buriola²⁵ relata a gravidade de intoxicações por inseticidas inibidores das acetilcolinesterases no município de Maringá, localizado no Estado do Paraná. De 44 (quarenta e quatro) casos totais, 8 (oito) deles, correspondentes a 1,5%, eram relacionados a intoxicação por malathion.

Discussão

Os compostos OF são lipossolúveis e biodegradáveis que podem ser rapidamente hidrolisados no meio ambiente e nos compartimentos biológicos, tendo uma rápida absorção pelos tecidos, barreiras placentárias e hematoencefálica, essa última uma estrutura de alta permeabilidade seletiva que protege o sistema nervoso central (SNC)²⁹.

O principal mecanismo de ação dos OF, assim como do MLT, é a inibição da enzima AChE, resultando no acúmulo de acetilcolina que leva a uma hiperestimulação colinérgica no sistema nervoso^{21,30,31}.

A literatura mostra que ampla utilização dos OFs pode causar diversos problemas à saúde humana, sendo responsáveis por um grande número de intoxicações letais. Os principais sintomas são: convulsões, tontura, cefaleia, anorexia, vômito, diarreia, distúrbios cardiorrespiratórios e coma^{30,31,32}.

Alguns estudos afirmam que este pesticida tem a capacidade de alterar o ciclo celular e produzir distorções em nível de replicação do DNA celular, aberrações cromossômicas e ações associadas a patologias como câncer, malformações congênitas, infertilidade e esterilidade, arteriosclerose, Parkinson e Alzheimer^{27,28}.

É interessante ressaltar que os organofosforados não se restringem somente aos efeitos nocivos na saúde humana, mas também ao meio ambiente como um todo, podendo provocar impactos crônicos e agudos em diversas espécies animais e vegetais²⁵.

Conclusões

O mecanismo de ação dos compostos OFs são bem descritos na literatura, contudo existem poucos relatos sobre a ação e efeitos específicos do inseticida MLT no SNC. Devido ao baixo custo, fácil produção e uso di-

fundido, este inseticida continuará ocorrendo caso medidas de intervenção não sejam adotadas.

Apesar da moderada toxicidade e meia vida curta, o malathion é responsável por boa parte das intoxicações por inseticidas com quadros de síndrome neurológica. Mais pesquisas devem ser conduzidas para esclarecer a relação entre patologias neurodegenerativas e a exposição a agrotóxicos, já que se verifica através de literatura um aumento do risco para doenças como Alzheimer e Parkinson.

Referências

1. Barbosa LCA. Os pesticidas, o homem e o meio ambiente. Viçosa: Editora UFV. 2004.
2. National Cancer Institute. INCA. Agrotóxicos. [Internet]. [acesso 24 Set 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/en/node/1909>.
3. Brasil. Decreto nº 4.074 de 4 de janeiro de 2002 [Internet]. [acesso em 26 set 2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/decreto/2002/D4074.htm.
4. Faria XMN, Fassa ACG, Facchini LA. Intoxicação por agrotóxicos no Brasil: os sistemas oficiais de informação e desafios para realização de estudos epidemiológicos. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2007;12(1).
5. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Relatório Contábil. Brasília-DF: 2020.
6. Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura. FAO. [Internet]. [acesso em 26 set 2020]. Disponível em <http://www.fao.org/brasil/fao-no-brasil/pt/>.
7. Ganash MA, Abdel Ghany TM, Rayad AM. *Pleurotus ostreatus* as a Biodegradador for Organophosphorus Insecticide Malathion. *J Environ Anal Toxicol*. 2016;6:3.doi:10.4172/2161-0525.1000369
8. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 198(2): 132–51.
9. Ramos A, Jardim SR, Silva Filho JF. Exposição a pesticidas, atividade laborativa e agravos à saúde. *Rev Med Minas Gerais*. 2004; 14(1): 41-6.
10. Villalobos JUG, Fazolli SA. Agrotóxicos um enfoque multidisciplinar. Eduem, 2017.
11. Delgado EHB. Disfunção respiratória mitocondrial e estresse oxidativo após exposição crônica ao malathion (dissertação Mestrado). Criciúma-SC: Universidade do Extremo Sul Catarinense. 2006.
12. Reichert ER, Yauger Jr WL, Rashad MN, Klemmer HW. Diazinon poisoning in eight members of related households. *Clin Toxicol*. 1977; 11(1): 5-11.
13. Ratner D, Oren B, Vigder K. Chronic dietary anticholinesterase poisoning. *Isr J Med Sci*. 1983; 19(9): 810-4.
14. Simões CMO. Farmacognosia: da planta ao Medicamento. 1ª ed. Florianópolis. Ed daUFSC; 1999.
15. Ministério da Saúde (BR). Sistema Nacional de Informações Tóxicas-Farmacológicas. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1998.
16. Santos VMR, Donnici CL, DaCosta JBN, Caixeiro JMR. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Quim. Nova*; 2007; 30(1): 159-70.
17. Toriani SS. A influência do organofosforado malation 500 EC na função hepática, renal e tireoidiana de ratas (dissertação de mestrado). Joinville-SC: Universidade de Joinville. 2017.
18. Fundação Instituto Oswaldo Cruz. Nota técnica N.º 4 e Diretoria. V. 1, 14 de julho de 2016.
19. Almeida WF. Trabalho agrícola e sua relação com saúde/doença. In: Mendes R, editor. *Patologia do trabalho*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995.
20. Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul. Monografias em toxicologia de urgência. Porto Alegre. 1997.
21. Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi S, Shadnia S. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2004; 137(1): 29-34.
22. Rahde AF, Salvi RM. Intoxicações exógenas agudas e sua relação com o trabalho. In: Mendes R, editor. *Patologia do Trabalho*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1995; p. 597-608.
23. Oliveira MLF, Buriola AA. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico e Tratamento de Intoxicações por Agrotóxico. *Rev. Gaúcha Enferm*. 2018; 30(1).
24. Santos AA. Avaliação dos efeitos tóxicos induzidos por malation e malaoxon e a possível proteção por oximas (tese). Flórida nópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
25. King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2015; 33(1): p.133–51.
26. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health*. 2003; 58(8): 484-97.
27. Póvoa R, Cardoso SH, Luna Filho B, Ferreira Filho C, Ferreira M, Ferreira C. Organophosphate poisoning and myocardial necrosis. *Arq Bras Cardiol*. 1997; 68(5): 377-80.
28. Rodríguez H, Esquiel C, Figueroa F, Labrín C, Araya JC, Layme D, Espinoza O. Efectos Del malatió sobre la reorganización nuclear en el epitélio de duodeno: presencia de microcuerpos cromatínicos citoplasmáticos. *Rev Chil Tecnol Méd*. 2003; 23(1): 1029-42.
29. Cabral L. Organofosforados: o que são sintomas de intoxicação, impactos e alternativas [internet]. [acesso em 26 jan 2020]. Ecycle. Disponível em: <https://www.ecycle.com.br/6021-organofosforados.html>
30. Slotkin TA. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 198: 132–51.
31. Roberts DM, Aron CK. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *BMJ*. 2007; 334(7594): 629-34.
32. Abou-Donia MB. Organophosphorus ester-induced chronic neurotoxicity. *Arch Environ Health*. 2003; 58(8): 484-97.

Endereço para correspondência:

Bruno Paes De Carli
Av. Francisco Manoel, s/nº – Vila Matias
Santos-SP, CEP 11075-110
Brasil

E-mail: bruno.carli@docente.unip.br

Recebido em 16 de novembro de 2020
Aceito em 18 de dezembro de 2020