

# **TOXICOLOGIA**

## **UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**

**VOLUME II**

**ORGANIZAÇÃO**

**TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR**



**AMPLA**  
EDITORAS



# **TOXICOLOGIA**

## **UMA ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR**

**VOLUME II**

**ORGANIZAÇÃO**

**TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR**



**AMPLA**  
EDITORA





**2021 - Editora Amplia**

**Copyright © Editora Amplia**

**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares

**Design da Capa:** Editora Amplia

**Diagramação:** Higor Costa de Brito

**Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar – Volume II** está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplia. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplia.

**ISBN:** 978-65-88332-72-6

**DOI:** 10.51859/amplia.tam726.2121-0

**Editora Amplia**

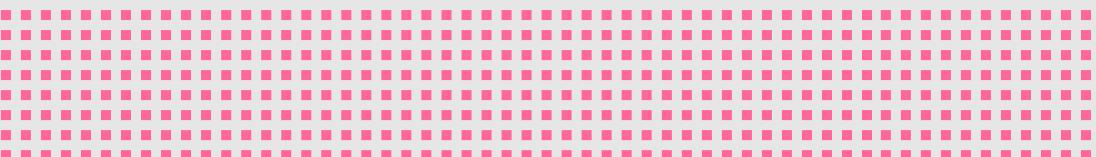
Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampliaeditora.com.br](mailto: contato@ampliaeditora.com.br)

[www.ampliaeditora.com.br](http://www.ampliaeditora.com.br)



2021



# CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará  
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista  
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande  
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires  
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas  
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará  
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande  
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais  
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano  
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí  
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará  
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador  
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará  
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba  
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará  
Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas  
João Henrique de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina  
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas  
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo  
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba  
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife  
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará  
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador  
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário  
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão  
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central  
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande  
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa  
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará  
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz  
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia  
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal de Campina Grande  
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais  
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense  
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte  
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso  
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão



Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos  
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará  
Rebeca Freitas Ivanickska – Universidade Federal de Lavras  
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília  
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará  
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande  
Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais  
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará  
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia  
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria  
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur – Universidade Estadual do Ceará  
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba  
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras  
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology  
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande  
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima  
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande  
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz  
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



**2021 - Editora Amplia**  
**Copyright © Editora Amplia**  
**Editor Chefe:** Leonardo Pereira Tavares  
**Design da Capa:** Editora Amplia  
**Diagramação:** Higor Costa de Brito

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Toxicologia [livro eletrônico]: uma abordagem multidisciplinar / Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur. -- Campina Grande : Editora Amplia, 2021.  
2 v.

Formato: PDF  
ISBN: 978-65-88332-71-9 (v. 1)  
ISBN: 978-65-88332-72-6 (v. 2)

1. Intoxicações. 2. Saúde. 3. Drogas - Toxicologia.  
I. Bachur, Tatiana Paschoalette Rodrigues. II. Título.

CDD-615.9

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213  
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

**Índices para catálogo sistemático:**

1. Toxicologia 615.9

**Editora Amplia**  
Campina Grande – PB – Brasil  
 contato@ampliaeditora.com.br  
 www.ampliaeditora.com.br



2021

# PREFÁCIO

Desde os períodos mais remotos, nas civilizações primitivas, substâncias presentes na natureza eram utilizadas para fins diversos, como a caça e extermínio de inimigos. Com a evolução da humanidade, muitos esforços têm sido feitos para o avanço no conhecimento acerca do uso seguro de substâncias presentes em diversos contextos da vida, através da identificação e caracterização do potencial tóxico e das condições de exposição a estas substâncias que podem repercutir em perigo para os seres vivos. Deste modo, o objetivo principal destes avanços consiste em prevenir agravos relacionados ao contato ou exposição com substâncias potencialmente tóxicas.

Em nosso cotidiano, estamos constantemente expostos a potenciais agentes tóxicos, mesmo que não percebamos, a exemplo dos medicamentos, alimentos, substâncias presentes nos meios ocupacional e ambiental, além das substâncias produzidas e usadas intencionalmente por exercer atividades tóxicas no organismo, como as drogas de abusos lícitas e ilícitas. Assim, a Toxicologia surge como a ciência que, em suas diferentes áreas de atuação, busca compreender a natureza, os mecanismos das ações tóxicas e as alterações biológicas resultantes da exposição de um organismo vivo a diferentes substâncias químicas. No contexto da saúde humana, o papel principal desta ciência é a avaliação de risco e o estabelecimento de medidas preventivas e corretivas para a utilização segura destas substâncias pelo homem.

O estudo acerca de acidentes por animais peçonhentos também se enquadra no escopo da Toxicologia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que ocorrem 5 milhões de acidentes por picada de serpente por ano, resultando em 2,5 milhões de envenenamentos e em, pelo menos, 100.000 mortes. Portanto, tanto as intoxicações exógenas como os envenenamentos por animais peçonhentos correspondem a relevantes situações de risco à saúde que requerem atendimento especializado, constituindo um sério problema sanitário mundial.

De modo agudo, as intoxicações e envenenamentos ocorrem em diversos contextos, como intenção suicida, acidentes, abuso de substâncias, prescrições médicas equivocadas, dentre outros. Porém, também a exposição crônica a substâncias com potencial tóxico pode desencadear consequências deletérias ao organismo a longo prazo, a exemplo da mutagênese e da carcinogênese. Este cenário requer a formação

de profissionais de diferentes áreas do conhecimento, especialmente da área da saúde, com visão integrada, multidisciplinar e abrangente sobre Toxicologia.

Neste contexto, a proposta da obra “Toxicologia: uma abordagem multidisciplinar” é trazer, ao leitor, estudos que contemplam as diversas áreas da Toxicologia demonstrando o impacto de diferentes tipos de substâncias sobre a saúde humana.

Boa leitura!

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

*Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental*

*Mestre em Patologia, Doutora em Farmacologia*

*Docente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará*

# SUMÁRIO

CAPÍTULO I - CARACTERIZAÇÃO DA INTOXICAÇÃO POR INSETICIDAS ORGANOFLUORADOS E SEUS IMPACTOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA .....	10
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-1
CAPÍTULO II - EFEITOS TÓXICOS ASSOCIADOS À EXPOSIÇÃO A COMPOSTOS ORGANOFLUORADOS DURANTE A GRAVIDEZ: UMA REVISÃO INTEGRATIVA .....	23
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-2
CAPÍTULO III - ÁCIDO FÓLICO REVERTE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS PROVOCADAS PELO GLIFOSATO NO PERÍODO GESTACIONAL EM FILHOTES DE CAMUNDONGOS.....	36
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-3
CAPÍTULO IV - REPERCUSSÕES SISTÊMICAS DA EXPOSIÇÃO AO DDT .....	55
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-4
CAPÍTULO V - IMPACTOS, ALTERNATIVAS SUSTENTÁVEIS E AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO CONTEXTO DA SAÚDE COLETIVA FRENTE AO USO INDISCRIMINADO DE AGROTÓXICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	68
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-5
CAPÍTULO VI - INTOXICAÇÃO HUMANA POR AGROTÓXICOS NO AMBIENTE OCUPACIONAL NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA .....	85
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-6
CAPÍTULO VII - EFEITOS NEUROLÓGICOS DA INTOXICAÇÃO POR MERCÚRIO .....	98
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-7
CAPÍTULO VIII - A VULNERABILIDADE YANOMAMI À NEUROTOXICIDADE POR MERCÚRIO: UMA REVISÃO DE LITERATURA .....	109
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-8
CAPÍTULO IX - ASMA OCUPACIONAL: UMA ABORDAGEM TOXICOLÓGICA.....	120
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-9
CAPÍTULO X - ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DESCRIPTIVA DOS ACIDENTES HUMANOS POR SERPENTES DOS GÊNEROS <i>BOTHROPS</i> E <i>CROTALUS</i> NO NORDESTE BRASILEIRO .....	137
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-10
CAPÍTULO XI - ACIDENTES OFÍDICOS NO MUNICÍPIO DE MULUNGU, SERRA DE BATURITÉ, ESTADO DO CEARÁ .....	151
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-11
CAPÍTULO XII - SINAIS CLÍNICOS DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTES OFÍDICOS .....	166
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-12
CAPÍTULO XIII - ACIDENTES POR <i>TITYUS SERRULATUS</i> . QUADRO CLÍNICO E TERAPÉUTICA.....	185
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-13
CAPÍTULO XIV - INTERAÇÃO FÁMICO-NUTRIENTE: UMA ANÁLISE TOXICOLÓGICA.....	193
	DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-14

CAPÍTULO XV - A IMPORTÂNCIA DO ARMAZENAMENTO HERMÉTICO COMO MÉTODO DECONSERVAÇÃO EM CEREAIS .....	202
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-15	
CAPÍTULO XVI - CONSEQUÊNCIAS AGUDAS E CRÔNICAS DA INTOXICAÇÃO POR AFLATOXINAS .....	211
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-16	
CAPÍTULO XVII - A INTOXICAÇÃO É UM CHÁ QUE SE BEBE FRIO – O POTENCIAL HEPATOTÓXICO DO BOLDO DO CHILE .....	223
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-17	
CAPÍTULO XVIII - PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA 1,3,7-TRIMETILXANTINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....	238
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-18	
CAPÍTULO XIX - O FRUTO DA PITAIA VERMELHA [ <i>SELENICEREUS MONACANTHUS</i> (LEM.) D.R.HUNT]: ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA FRENTES A ARTEMIA SALINA .....	248
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-19	
CAPÍTULO XX - QUAIS OS IMPACTOS DO DIETILENOGLICOL NO FUNCIONAMENTO RENAL HUMANO?.....	262
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-20	
CAPÍTULO XXI - INTOXICAÇÕES POR DOMISSANITÁRIOS E SANITIZANTES USADOS NA PREVENÇÃO DA COVID-19.....	271
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-21	
CAPÍTULO XXII - TRANSTORNOS RELACIONADOS AO ABUSO DE SUBSTÂNCIAS: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	285
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-22	
CAPÍTULO XIII - PERFIL TOXICOLÓGICO DE MORTES POR SUICÍDIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.....	299
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-23	
CAPÍTULO XXIV - TOXICOLOGIA GENÉTICA EM FOCO – UMA REVISÃO DE LITERATURA .....	308
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-24	
CAPÍTULO XXV - ANÁLISE SOBRE O DESCARTE DE MEDICAMENTOS: UM DILEMA SOCIOAMBIENTAL E DE SAÚDE PÚBLICA ....	323
DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-25	

# CAPÍTULO I

## CARACTERIZAÇÃO DA INTOXICAÇÃO POR INSETICIDAS ORGANOFOSSFORADOS E SEUS IMPACTOS NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-1

Vytor Alves de Lavor<sup>1</sup>  
Rebeca Bessa Maurício<sup>1</sup>  
Livia de Alencar Taumaturgo<sup>1</sup>  
Lara de Abreu Oliveira<sup>1</sup>  
Sara Livia Martins Teixeira<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

A ampla utilização de agrotóxicos, sobretudo organofosforados (OF), aumenta os casos de intoxicação por esses produtos no mundo, especialmente, em países em desenvolvimento como o Brasil. A intoxicação ocupacional - favorecida pela ausência de legislação nacional coibindo o uso dos OF, pela baixa utilização de equipamentos de proteção individual (EPIs) e pela não obrigatoriedade da notificação de casos de intoxicação por esses compostos - e as intoxicações intencionais por organofosforados são importantes problemas de saúde pública no Brasil. O objetivo desta pesquisa bibliográfica foi caracterizar as intoxicações por OF e compreender seus impactos na população brasileira, por meio da análise de estudos publicados nas bases de dados eletrônicas MEDLINE, LILACS e *ScienceDirect*. A análise dos trabalhos permitiu constatar a existência de três síndromes decorrentes da intoxicação por OF: crise colinérgica aguda, síndrome intermediária e polineuropatia retardada induzida por organofosforados. O mecanismo de ação dos OF consiste na inibição irreversível da enzima acetilcolinesterase, ocasionando excesso de acetilcolina nas fendas sinápticas, que é responsável pelas manifestações clínicas que caracterizam, principalmente, a intoxicação aguda. No Brasil, as exposições ocupacionais e tentativas de suicídio põe em risco a população com acesso fácil a estas substâncias. As medidas preventivas contra envenenamentos por OF devem ser baseadas na utilização de EPIs, limpeza corporal após contato com OF, promoção de instrução sobre a aplicação correta desses compostos, monitoramento biológico e legislação e fiscalização direcionadas ao acesso e uso desses produtos.

**Palavras-chave:** Intoxicação. Organofosforados. Agrotóxicos. Saúde. Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil, o consumo de agrotóxicos cresceu cerca de 190%, entre os anos de 2002 e 2012, crescimento bastante superior ao aumento do mercado mundial, o qual cresceu 93%. A partir de 2008, o mercado brasileiro de defensivos agrícolas tornou-se o maior do mundo. Esses fatos aumentam, de forma considerável, a possibilidade de intoxicação de seres humanos por pesticidas. Apesar de o índice de mortalidade por agrotóxicos ser considerado baixo no Brasil, ainda é maior que o observado em outros países, o que retrata o alto consumo de agrotóxicos no país, além de uma infração no cumprimento de normas de segurança e proteção dos trabalhadores, especialmente daqueles que exercem sua profissão em ambientes rurais (FARIA, FASSA, MEUCCI, 2014; SANTANA *et al.*, 2013)

No Brasil, os inseticidas organofosforados (OF) estão entre os pesticidas mais comumente utilizados, estando disponíveis em larga escala para uso industrial, agrícola e doméstico, uma vez que são mais baratos do que alternativas consideradas mais novas no mercado. Ademais, os OF são compostos químicos tóxicos para o ser humano, possuindo como mecanismo de ação a inibição irreversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), o que pode acarretar uma série de agravantes em diversos sistemas orgânicos, podendo causar a morte do indivíduo (ALENCAR FILHO, SANTOS, OLIVEIRA, 2017; ONEN, 2015).

Os pesticidas organofosforados têm sido incriminados como causadores da maioria dos óbitos por envenenamento em países em desenvolvimento, principalmente nas áreas rurais, chegando a uma taxa de mortalidade de cerca de 46% em algumas regiões. No mundo, mais de 20 mil agricultores morrem devido à exposição a agrotóxicos, e milhões desses trabalhadores são intoxicados por ano, sendo a maioria em países em desenvolvimento, como o Brasil. Além disso, a aplicação intensiva desses compostos químicos põe grande parte da população brasileira em risco, expondo-a aos efeitos desses agrotóxicos, por meio de resíduos alimentares, contaminação ambiental, intoxicações ocupacionais, situações accidentais ou tentativas de suicídio (JONES, DARGAN, 2016; KLEIN, 2018).

Essa situação perdura devido à ausência de legislação que busque a diminuição desses compostos químicos e de controle da utilização desses produtos. Também se

pode explicitar que, muitas vezes, os trabalhadores rurais não têm consciência dos riscos sérios a que estão sendo expostos, por possuírem baixo nível de informação. Os profissionais agrícolas brasileiros estão, em grande parcela, expostos aos agrotóxicos frequente e prolongadamente, além de, em diversos casos, não possuírem ou não utilizarem adequadamente equipamentos de proteção individual (EPIs) (FARIA, FASSA, MEUCCI, 2014; KLEIN, 2018).

Diante deste contexto, o objetivo desta pesquisa bibliográfica foi caracterizar as intoxicações por organofosforados quanto a fisiopatologia, os efeitos, a prevenção e o tratamento da intoxicação por organofosforados e compreender seus impactos na população brasileira.

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho é resultado de uma pesquisa bibliográfica, apresentado na forma de revisão narrativa, conduzido a partir da seleção de estudos científicos nas bases de dados de acesso *on-line*: MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ScienceDirect*. Como descritores para as buscas, foram utilizados “*Organophosphate Poisoning*”, “*Health*” e “*Brazil*” em combinação. Foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2011 e 2021, até a data da pesquisa na base de dados (23 de maio de 2021), sendo recuperados, inicialmente, 58 artigos. Após a leitura dos títulos, resumos e textos completos, foram selecionados os trabalhos que contemplavam o objetivo deste trabalho, sendo incluídos, nesta produção, 23 estudos.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA INTOXICAÇÃO POR ORGANOFOSFORADOS

Os organofosforados (OF) são compostos que causam a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), molécula responsável por inativar a ação do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Fisiologicamente, a ACh presente nas fendas sinápticas estimula seus receptores específicos, causando despolarização da membrana pós-sináptica. Logo após, esse neurotransmissor é rapidamente hidrolisado pela AChE,

o que permite que essa membrana seja repolarizada, finalizando a ação da acetilcolina. No entanto, os OF, ao inibirem a AChE, acarretam acúmulo de ACh nos receptores do terminal pós-sináptico, fato que causa o estímulo contínuo de receptores muscarínicos ou nicotínicos, dependendo do local de ação, o que acarreta prejuízos ao organismo (FLORA, 2016; OH, 2011).

As vias de exposição aos OF consistem em via oral, nasal, dérmica, intraperitoneal ou intravenosa. Vítimas de intoxicação por organofosforados podem apresentar uma série de sintomas agudos ou crônicos, dependendo da quantidade absorvida, do tempo de exposição e da via de introdução no organismo. Tanto exposições curtas e repetidas - por causarem acúmulo de OF no corpo humano - quanto contatos abruptos e agudos podem causar danos ao organismo. Esse tipo de intoxicação prejudica principalmente os sistemas nervoso central respiratório, cardiovascular, reprodutivo, imunológico, ocular, tegumentar, digestório e excretor (ALENCAR FILHO, SANTOS, OLIVEIRA, 2017; POHANISH, 2014).

Os efeitos agudos, observados em exposições de curto prazo, incluem diarreia, vômito, cólicas, irritabilidade, ansiedade, salivação, letargia, constrição pupilar (miose), visão turva, tremores, cefaleia, tontura, convulsões, perda de consciência, dispneia, depressão respiratória, paralisia respiratória, comprometimento da função renal, irregularidade cardíaca, dano miocárdico, diminuição das funções neuromusculares e morte. As manifestações de toxicidade aguda ocorrem em uma a duas horas após a exposição e, por vezes, tais sinais podem não ser observados por horas ou dias após a exposição, variando de acordo com as condições de exposição (CHAWLA *et al.*, 2018; FLORA, 2016; KLEIN *et al.*, 2018; LEÃO *et al.*, 2015; POHANISH, 2014; SANTANA, 2013; SCAMMELL *et al.*, 2019).

Os efeitos a longo prazo vêm sendo estudados, mas a literatura atual refere que podem contemplar: distúrbios neurodegenerativos, comprometimentos comportamentais, depressão, ansiedade, irritabilidade, mudanças de personalidade, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, aterosclerose, catarata, diabetes, perda de hepatócitos e alterações histopatológicas no fígado, como congestão e necrose centrolobular, hepatite alcoólica e gordurosa e dilatação sinusoidal, aumento na susceptibilidade do desenvolvimento de neoplasias malignas, problemas reprodutivos e danos fetais (FLORA, 2016; POHANISH, 2014).

A intoxicação por OF manifesta-se por meio de uma resposta trifásica, destacando-se três distintas síndromes: crise colinérgica aguda, seguida pela síndrome miastênica intermediária e, posteriormente, pela polineuropatia retardada induzida por organofosforados (OH, 2011; ONEN, 2015; FLORA, 2016; SURMAITIS *et al.*, 2017).

### **3.1.1. CRISE COLINÉRGICA AGUDA**

A intoxicação aguda por OF pode causar efeitos clínicos que afetam o sistema nervoso autônomo (SNA), a junção neuromuscular e o sistema nervoso central (SNC). No SNA, com o aumento da atividade muscarínica parassimpática, pode-se observar a ocorrência da clássica síndrome de SLUDGE, mnemônico utilizado para caracterizar o aumento de secreções corporais e suas consequências, incluindo: salivação, lacrimejamento, urina, defecação, secreções gástricas e êmese, que são sintomas não fatais. Outro mnemônico, o DUMBBELS, inclui complicações mais sérias e potencialmente fatais como broncorreia e bradicardia, e acrescenta a apresentação da miose, que, apesar de não constituir um sinal fatal, pode ajudar no reconhecimento e no diagnóstico da crise colinérgica aguda, pois está presente em 65% a 95% dos casos de envenenamento por OF. Assim, a síndrome de DUMBBELS representa então a ocorrência de defecação, eliminação de urina, miose, broncorreia, bradicardia, êmese, lacrimação salivação (OH, 2011).

Na junção neuromuscular, o excesso de estímulo dos receptores nicotínicos causa rápida despolarização com fasciculações musculares e bloqueio do receptor, ocorrendo fraqueza ou paralisia como manifestação clínica mais frequente. A paralisia pode acontecer durante ou após a síndrome colinérgica aguda e levar à insuficiência respiratória (IR), o que exige suporte com ventilação mecânica, sendo a IR considerada a causa mais comum de morte por intoxicação aguda por OF. A paralisia geralmente se resolve dentro de 48 a 72 horas, porém, a recuperação clínica completa leva até uma semana após a exposição ao OF.

No SNC, os efeitos são causados pela excitação excessiva dos receptores nicotínicos e muscarínicos no cérebro, sendo agitação, estado mental deprimido, coma e convulsões os sintomas mais frequentemente relatados (OH, 2011).

### **3.1.2. SÍNDROME MIASTÊNICA INTERMEDIÁRIA**

A síndrome miastênica intermediária, relatada entre 5% e 65% dos pacientes intoxicados por OF, ocorre devido à ação prolongada da ACh sobre os receptores nicotínicos, e seus sintomas se apresentam de 1 a 3 dias após a crise colinérgica aguda, sendo fadiga extrema e fraqueza de músculos proximais os mais comuns. A recuperação completa acontece eventualmente em 4 a 18 dias. O diagnóstico desta síndrome é importante, porque a insuficiência respiratória sem cuidados ventilatórios adequados pode levar o indivíduo a óbito (OH, 2011; ONEN, 2015.).

### **3.1.3. POLINEUROPATHIA RETARDADA INDUZIDA POR ORGANOFOSFORADOS**

A polineuropatia retardada induzida por organofosforados OPIDP (do inglês, *organophosphate-induced delayed polyneuropathy*) ocorre quando há exposição a OF com atividade fraca sobre a AChE, como por exemplo o triortocresilfosfato. A fosforilação e envelhecimento da proteína conhecida como esterase-alvo de neuropatia, encontrada no tecido nervoso presente no cérebro, medula espinhal e nervos periféricos, causa a OPIDP, cujos sintomas se iniciam entre 1 e 4 semanas depois da exposição ao OF, manifestando-se, portanto, algum tempo depois de os sinais colinérgicos terem cessado. Parestesia e dor na panturrilha são os primeiros sintomas, seguidos por fraqueza nos músculos distais das pernas em um período de 2 semanas. Quando a neuropatia periférica melhora, ocorre, também, um aparente envolvimento clínico do trato corticoespinhal e das colunas dorsais. Atualmente, não há disponibilidade de tratamento para OPIDP; contudo, com o tempo, algumas funções do paciente podem ser recuperadas (OH, 2011).

## **3.2. TRATAMENTO E PREVENÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR ORGANOFOSFORADOS**

As primeiras ações que devem ser tomadas diante de envenenamento por organofosforado consistem na descontaminação completa - remoção das roupas e higienização do corpo -, suporte cardiorrespiratório e administração de antídotos (POHANISH, 2014).

As abordagens terapêuticas na intoxicação aguda por OF consistem na administração de drogas anticolinérgicas, reativadores da enzima colinesterase e

fármacos anticonvulsivantes. Dentre os anticolinérgicos, a atropina - um antagonista competitivo da acetilcolina nos receptores muscarínicos - é o antídoto utilizado e essencial para controlar as secreções brônquicas excessivas causadas pelo envenenamento por OF. Considerando o mecanismo de ação dos organofosforados, o uso de um competidor da acetilcolina no receptor diminui os efeitos da intoxicação, uma vez que reduz o número de Ach ligada nos receptores.

Porém, a ação da atropina está limitada aos receptores muscarínicos, o que faz necessária uma intervenção que também atinja os receptores nicotínicos, como o uso de drogas reativadoras da AChE. As oximas removem a parte fosforilada do sítio ativo da acetilcolinesterase, reativando a enzima, o que reduz a disponibilidade de acetilcolina na fenda sináptica, minimizando os efeitos da ação dos OF. Um exemplo de oxima é a pralidoxima, permitido para o uso em grávidas e lactantes, frequentemente combinado com a atropina no tratamento do envenenamento por OF e administrado como medida preventiva de convulsões, danos cerebrais e cardíacos.

Os anticonvulsivantes, com destaque para o diazepam, costumam ser utilizados em casos graves em que ocorrem convulsões. Uma alternativa estudada, para controlar as convulsões, é o tezampanel, um antagonista dos receptores AMPA e GluK1 que, quando afetados por organofosforados, causam as convulsões no envenenamento (FLORA, 2016; KAUSHAL, KHATRI, ARYA, 2021; POHANISH, 2014; SUPPIRAMANIAM, 2018; WEINER, 2019).

A intoxicação por organofosforados também desencadeia estresse oxidativo; assim, a terapia antioxidante pode ser útil em combinação com os antídotos. Nesse contexto, as vitaminas C e E são importantes na redução de alterações histopatológicas. A curcumina combinada com atropina e pralidoxima também mostrou eficácia na diminuição do estresse oxidativo induzido por diclorvós. Entre os antioxidantes biológicos, o ácido alfilipóico se destaca pela sua natureza anfipática e pela sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo capaz de atuar em ambientes hidrofílicos e lipofílicos e no sistema nervoso central e periférico. Por isso, acredita-se que o ácido alfilipóico proteja o cérebro e o tecido nervoso dos danos gerados pelos radicais livres.

Terapias adicionais podem fazer parte do protocolo de tratamento das intoxicações por OF, como a utilização de agonistas do receptor de adenosina,

bicarbonato de sódio, antagonistas do receptor de glutamato, clonidina - um agonista alfa-2-adrenérgico inibidor da liberação de Ach - e nimopidina - um bloqueador dos canais de cálcio de ação central. Ademais, a administração de eritrócitos tratados com fosfotriesterase também pode ser feita de forma profilática. O carvão ativado demonstrou ser eficaz em amenizar os sintomas da intoxicação, auxiliando na remoção de OF não absorvido e, assim, reduzindo a concentração do pesticida no organismo (FLORA, 2016; LEÃO, 2015).

Dentre as medidas preventivas das intoxicações por OF no contexto ocupacional, destaca-se o uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) como óculos e luvas com proteção química, camadas duplas de roupa ou macacão apropriado, máscara e botas. Após o contato com o organofosforado é preciso também higienizar o corpo com água e sabão, mesmo com a utilização de EPIs. Além disso, é importante evitar o trabalho com as mãos e o uso de sinalizadores humanos. A correta instrução de como aplicar pesticidas também é fundamental, como o ato de observar a direção do vento antes de fazer o uso dos agrotóxicos. Aqueles que trabalham com organofosforados devem ser monitorados biologicamente por uma vigilância médica periódica como forma protetiva. Tais medidas de segurança dependem de um ambiente com recursos e com oferta de preparação àqueles que manuseiam o agrotóxico. Por isso, faz-se necessária legislação e fiscalização direcionadas ao uso desses produtos. Porém, essa não é uma realidade majoritária, especialmente nos países em desenvolvimento (KLEIN, 2018; ONEN, 2015; POHANISH, 2014).

### 3.3. REPERCUSSÕES DO USO DE ORGANOFOSFORADOS NO BRASIL

Mais de 60% da população mundial tem a agricultura como o principal setor para o seu sustento. No Brasil, tornou-se praticamente imprescindível a utilização de organofosforados para atingir uma boa produção de grãos, o que aumenta a exposição de trabalhadores do setor agrícola aos agrotóxicos. Essa exposição, em muitos casos, pode refletir na intoxicação ocupacional (CHAWLA *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2018; SANTANA, MOURA, NOGUEIRA, 2013).

Um estudo realizado com dados de declarações de óbitos de 2000 a 2009 obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), disponível no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), identificou 679 trabalhadores da

agropecuária que faleceram devido a intoxicações ocupacionais por agrotóxicos. Foram prevalentes os óbitos do sexo masculino (razão homem:mulher de 5:1) e as intoxicações por organofosforados e carbamatos. A quantidade cinco vezes maior de mortes do sexo masculino pode ter ocorrido em virtude da predominância desses indivíduos no trabalho agrícola no Brasil, enquanto os casos intensificados de intoxicação por organofosforados e carbamatos podem ter advindo da atividade de aplicação por pulverização desses compostos, facilitando a penetração por meio da via dérmica, a qual consiste na principal via de penetração dos organofosforados e dos carbamatos. Além disso, os organofosforados são compostos lipídicos, o que facilita a sua acumulação no organismo, intensificando as chances de intoxicação (CHAWLA *et al.*, 2018; KLEIN *et al.*, 2018; SANTANA, MOURA, NOGUEIRA, 2013).

Uma maneira de monitorar a exposição de trabalhadores a esses compostos tóxicos é verificar os valores da enzima colinesterase. Foram investigados, por meio de estudo transversal, prospectivo e experimental, 27 agricultores expostos a organofosforados e carbamatos no município de Mato Queimado, no Rio Grande do Sul. Um percentual de 70,4% desses trabalhadores afirmaram ter utilizado equipamentos de proteção individual (EPIs), em contrapartida, a média dos valores de dosagem da colinesterase plasmática desses 27 indivíduos foi de 3244,45 U/l, enquanto os limites de referência estabelecidos pelo kit comercial são de 4400 a 11700 U/l. As dosagens baixas de colinesterase, apesar da utilização de EPIs relatada pela maioria dos agricultores, podem ser explicadas pelo fato de que muitos dos agricultores participaram de algumas etapas de manipulação do produto estando desprotegidos. Apenas 4 indivíduos (14,81%) afirmaram ter usado um macacão apropriado no momento de aplicação do inseticida, EPI responsável por impedir os compostos tóxicos de atravessarem a pele. Portanto, tem-se mostrado insuficiente a divulgação de informações a respeito da utilização segura e correta dos agrotóxicos, visto que muitos indivíduos não usam a proteção adequada para o manuseio dos pesticidas, favorecendo a exposição por diferentes vias a compostos (KLEIN *et al.*, 2018).

Outro fator que dificulta o enfrentamento adequado das intoxicações por agrotóxicos no Brasil é o fato de a notificação não ser obrigatória no país. O Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) registrou 2506 casos de intoxicações por agrotóxicos em humanos em 2009, contudo, tendo em vista a não

obrigatoriedade da notificação, esse número é bastante subestimado, visto que apenas cerca da metade dos casos de intoxicação são relatados, o que dificulta a realização de um planejamento de combate com base nos números de intoxicações (LEÃO *et al.*, 2015).

Cerca de dois milhões de intoxicações suicidas por inseticidas ocorrem no mundo inteiro a cada ano. Os pesticidas são os venenos mais utilizados para autoagressão em várias regiões do mundo, refletindo em alta mortalidade. Apesar de a intoxicação ocupacional ser um problema evidente, a maior parte das mortes por pesticidas ocorre por autoenvenenamento deliberado, o que representa um problema de saúde pública de países em desenvolvimento (FARIA, FASSA, MEUCCI, 2014; JONES, DARGAN, 2016 *et al.*, 2015; OH, 2011).

No Brasil, um estudo realizado através de análise multivariada, por meio de regressão linear múltipla, foi conduzida para investigar as associações entre exposição a agrotóxicos e intoxicações por agrotóxicos e as taxas de suicídio, e os resultados revelaram a existência de associação entre exposição a pesticidas e intoxicação por pesticidas e as taxas de suicídio. Um estudo descritivo com base em uma análise retrospectiva de setenta pacientes diagnosticados com intoxicação por carbamatos e organofosforados e internados na unidade de emergência do Hospital de Urgências de Sergipe Governador João Alves (HUSE), foi conduzido em 2012, tendo 16 casos por organofosforados, sendo a tentativa de suicídio a principal causa das intoxicações (62; 88,57%), corroborando a relação do suicídio com a intoxicação por pesticidas e a relevância desse assunto no País (FARIA, FASSA, MEUCCI, 2014; JONES, DARGAN, 2016 *et al.*, 2015; OH, 2011).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise das obras bibliográficas revisadas neste estudo, constatou-se que a intoxicação por organofosforados traz prejuízos a diversos sistemas do organismo humano, devido a sua ação inativadora da enzima acetilcolinesterase. Verificou-se que o envenenamento por OF apresenta tanto efeitos agudos como também efeitos a longo prazo, os quais causam manifestações clínicas importantes.

No que se refere ao tratamento, destaca-se a administração dos antídotos atropina e pralidoxima e, como prevenção das intoxicações ocupacionais, o uso de EPIs e a capacitação para manuseio do produto químico são extremamente importantes.

É válido ressaltar que, no Brasil, o uso dos organofosforados como agrotóxicos da atividade agrícola é um grande causador de intoxicação dos trabalhadores dessa área. Esse fato denota que a exposição indiscriminada ao composto químico supracitado é altamente prejudicial, principalmente quando associada à falta de EPIs adequados. O significativo número de casos de suicídios por OF, demonstra a ineficácia da fiscalização quanto à comercialização e uso desse tipo de agrotóxico.

Diante dos danos causados pela exposição descuidada e indiscriminada a organofosforados, a falta de políticas públicas mais rígidas que demandem obrigatoriedade de notificação de uso e intoxicação, monitoramento biológico e oferta de capacitação e de EPIs para aqueles que trabalham com esses químicos é preocupante para a saúde dos brasileiros.

É, portanto, imprescindível a adoção de políticas públicas mais rígidas e eficazes relacionadas ao uso e à notificação de OF, com o intuito de garantir melhor qualidade de vida e bem-estar para a população brasileira.

## REFERÊNCIAS

- ALENCAR FILHO, Edilson B.; SANTOS, Aline A.; OLIVEIRA, Boaz G. A quantum chemical study of molecular properties and QSPR modeling of oximes, amidoximes and hydroxamic acids with nucleophilic activity against toxic organophosphorus agents. *Journal of Molecular Structure*, v. 1133, p. 338-347, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286016313527>>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- CHAWLA, Prince et al. Organophosphorus pesticides residues in food and their colorimetric detection. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, v. 10, p. 292-307, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.enmm.2018.07.013>> Acesso em 19 jun. 2021.
- FARIA, Neice Muller Xavier; FAZZA, Ana Claudia Gastal; MEUCCI, Rodrigo Dalke. Association between pesticide exposure and suicide rates in Brazil. *Neurotoxicology*, v. 45, p. 355-362, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161813X14000849>>. Acesso em 16 jun. 2021.

- FLORA, Swaran JS. Arsenic and dichlorvos: Possible interaction between two environmental contaminants. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 35, p. 43-60, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X16300128>>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- JONES, Alison L.; DARGAN, Paul I. Poisoning: Overview and Statistics. **Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine**, v. 3, p. 447–455, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128000342003116>>. Acesso em: 12 jun. 2021.
- KAUSHAL, Jyoti; KHATRI, Madhu; ARYA, Shailendra Kumar. A treatise on Organophosphate pesticide pollution: Current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 207, p. 111483, 2021. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651320313208>>. Acesso em 16 jun. 2021.
- KLEIN, Bianca N et al . Análise do impacto do uso de organofosforados e carbamatos em trabalhadores rurais de um município da região noroeste do estado do Rio Grande do Sul. **Acta toxicol. argent., Ciudad Autónoma de Buenos Aires**, v. 26, n. 3, p. 104-112, dic. 2018. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-37432018000300002&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-37432018000300002&lng=es&nrm=iso)>. Acesso em 16 jun. 2021.
- LEÃO, Sydney Correia et al. Management of exogenous intoxication by carbamates and organophosphates at an emergency unit. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 5, p. 440-445, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/nxNnCS4DTFj3LtgvZRyXQ6C/?lang=en>>. Acesso em 16 jun. 2021.
- OH, Shin J. Treatment and management of disorders of the neuromuscular junction. In: **Neuromuscular Disorders: Treatment and Management**. WB Saunders, 2011. p. 307-342. Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B9780702052460000140> . Acesso em 26 jul. 2021.
- ONEN, Churchill Lukwiya. Epidemiology of Cardiovascular Toxins. In: **Heart and Toxins**. Academic Press, 2015. p. 1-44. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124165953000013>>. Acesso em 27 jul. 2021.
- POHANISH, Richard P. Sittig's handbook of pesticides and agricultural chemicals. **William Andrew**, p. 1-53, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B9781455731480000017>> Acesso em 27 jul. 2021

POHANISH, Richard P. Sittig's handbook of pesticides and agricultural chemicals. **William Andrew**, p. 518-597, 2015. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B9781455731480000017>> Acesso em 27 jul. 2021.

SANTANA, Vilma Sousa; MOURA, Maria Claudia Peres; NOGUEIRA, Flávia Ferreira. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 598-606, 2013. Disponível em: <<https://scielosp.org/article/rsp/2013.v47n3/598-606/>>. Acesso em 16 jun. 2021.

SCAMMELL, Madeleine K. et al. Environmental and Occupational Exposures in Kidney Disease. **Seminars in Nephrology**, v. 39, n. 3, p. 230-243, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semephrol.2019.02.001>> Acesso em 19 jun. 2021.

SUPPIRAMANIAM, V. Comprehensive Toxicology. **Elsevier Health Sciences**, v. 6, n. 3, p. 202-241, 2018. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B9780128012383021942>>. Acesso em 27 jul. 2021.

WEINER, Carl P. Drugs for Pregnant and Lactating Women E-Book. **Elsevier Health Sciences**, n. 3, p. 1-58, 2018. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B978032342874300015X>>. Acesso em 27 jul. 2021.

WEINER, Carl P. Drugs for Pregnant and Lactating Women E-Book. **Elsevier Health Sciences**, n. 3, p. 651-750, 2018. Disponível em: <<https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/B978032342874300015X>>. Acesso em 27 jul. 2021.

# CAPÍTULO II

## EFEITOS TÓXICOS ASSOCIADOS À EXPOSIÇÃO A COMPOSTOS ORGANOFSFORADOS DURANTE A GRAVIDEZ: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-2

Júlio Farias Rangel<sup>1</sup>  
Antônio Alves Sobreira Neto<sup>1</sup>  
Gabriella Barroso De Albuquerque<sup>1</sup>  
Renan Martins Lopes<sup>1</sup>  
José Ítalo da Silva Damasceno Gomes<sup>1</sup>  
Sarlene Gomes de Souza<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Doutoranda em Educação. Programa de Pós-Graduação em Educação – UECE

### RESUMO

Os organofosforados (OF) são compostos que podem ser utilizados para o controle de pragas agrícolas. Amplamente usados e distribuídos ao redor do mundo, esses compostos representam uma ameaça à saúde humana por seu potencial tóxico. Sob esse viés, o objetivo deste artigo foi sistematizar, a partir do que foi referendado na bibliografia internacional, os efeitos tóxicos oriundos da exposição a OF na gravidez, considerando as complicações na grávida e no feto. Com isso, os resultados da pesquisa indicaram que a exposição prolongada a esses compostos pode acarretar variadas alterações metabólicas e fisiológicas, destacando-se complicações cardiovasculares nas gestantes e neurológicas no feto. Para esta revisão integrativa, foram utilizadas as bases de dados EMBASE; MEDLINE e LILACS, além de pesquisas complementares no Google Acadêmico, com uma amostra final de 32 artigos. Dessa forma, foi observado que a exposição a esses compostos no período gestacional é excepcionalmente preocupante por apresentar efeitos nas próprias grávidas e no embrião, em virtude da passagem transplacentária. Tais complicações se justificam principalmente pelo substancial efeito inibitório causado pelos OF sobre a acetilcolinesterase (AChE). Por fim, constata-se, também, a necessidade de mais estudos que abordem essa temática no contexto da gravidez.

**Palavras-chave:** Compostos organofosforados. Gravidez. Exposição. Toxicidade.



## 1. INTRODUÇÃO

Compostos organofosforados (OF) são utilizados como agrotóxicos que incluem misturas químicas para controlar especialmente insetos (inseticidas), além de ervas daninhas (herbicidas), fungos (fungicidas) ou outras pragas (a exemplo de rodenticidas). Tais compostos têm sido os inseticidas mais amplamente utilizados por muitas décadas e o seu uso está previsto para crescer em todo o mundo até 2022, haja vista sua atuação eficiente no controle de insetos, sua facilidade de aplicação e seu baixo custo. No entanto, os OF representam uma expressiva ameaça à saúde humana, sobretudo no período da gravidez (REDMOND; EGESTON; BRALLEY, 2012; CECCHI *et al.*, 2012; BURKE *et al.*, 2017).

Nesse contexto, ressalta-se que a exposição de gestantes a OF pode ocorrer em distintos cenários, entre os quais destacam-se: (I) a exposição ocupacional: em que a mulher trabalha diretamente com os OF; (II) a exposição ambiental: a qual ocorre com mulheres que vivem em áreas com produção agrícola intensiva; (III) a exposição alimentar: que transcorre mediante a ingestão de alimentos contaminados e é caracterizada como a principal via de exposição humana a OF. Outrossim, é legítimo preponderar que acontecem, de forma perseverante, intoxicações com quantidades muito altas desses compostos, sejam elas não intencionais ou suicidas (CECCHI *et al.*, 2012; YOLTON *et al.*, 2013).

A maioria dos OF se degradam para formar metabólitos dialquilfosfatos, conhecidos como DAP. Eles podem ser encontrados na urina de indivíduos, inclusive de gestantes, que foram expostas a esses compostos e, portanto, são usados como bioindicadores em estudos que investigam essa exposição. Acresce-se ainda que os OF e seus metabólitos podem ser transferidos através da placenta para o feto, pois eles são altamente lipossolúveis e, por conseguinte, não têm dificuldade em atravessá-la (WEIS, *et al.*, 1983; TSATSAKIS *et al.*, 2009; VAN DEN DRIES *et al.*, 2018).

Destarte, no entendimento de que uma gestação coincidente com exposições a OF é ameaçadora, salienta-se que o principal mecanismo agudo da toxicidade desses compostos é a inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) no sistema nervoso. Tal inibição enzimática ocorre devido à fosforilação do sítio ativo da AChE e promove, consequentemente, o acúmulo de acetilcolina e a subsequente superativação

dos receptores colinérgicos nas junções neuromusculares e nos sistemas nervoso autônomo e central. Dependendo da gravidade da exposição e da intoxicação, o espectro da apresentação clínica varia: os sinais e sintomas podem ser leves, moderados ou graves e incluem miose, hipotermia, hipotensão, vasodilatação, bradicardia, salivação, espasmo intestinal, broncoconstrição, paralisia motora e bloqueio voluntário da junção nervo-músculo (PAUDYAL, 2008; NAKSEN *et al.*, 2015).

De fato, são consideravelmente preocupantes os danos causados pela contaminação dos OF no período gestacional, já que a exposição a esses compostos implica na manifestação de complicações na saúde da mulher grávida, bem como em adversidades na produção do seu leite e no funcionamento da sua placenta. Ademais, no que tange ao feto, o desenvolvimento tanto embrionário quanto pós-natal é dificultado pelos OF, sendo evidenciado, a partir da literatura aqui revisada que, de modo geral, esses compostos influenciam no neurodesenvolvimento, no funcionamento metabólico duradouro, na formação corpórea e no estresse oxidativo do material genético do feto. Tal circunstância tem intrínseco relacionamento com a significativa suscetibilidade dos fetos aos efeitos neurotóxicos da exposição a esses compostos, uma vez que o sistema nervoso central está passando por rápido desenvolvimento durante o período fetal e os níveis mais baixos de enzimas desintoxicantes nesse momento tornam a desativação dos OF menos eficaz (LEDDA *et al.*, 2015; SANGHI *et al.*, 2003; CECCHI *et al.*, 2012; SUWANNAKUL *et al.*, 2021; SAMARAWICKREMA *et al.*, 2008; REDMOND; EGESTON; BRALLEY, 2012; HARLEY *et al.*, 2011; LEVARIO-CARRILLO *et al.*, 2004; DE SILVA; SAMARAWICKREMA; WICKREMASINGHE, 2006).

Nesse sentido, esta revisão integrativa tem como objetivo sistematizar, a partir do que foi referendado na bibliografia internacional, os efeitos tóxicos na gestante e no feto oriundos da exposição a OF durante a gravidez, para, assim, responder à seguinte pergunta de pesquisa: “quais os efeitos tóxicos atrelados à exposição materno-fetal a compostos organofosforados?”.

## 2. METODOLOGIA

O presente artigo é uma pesquisa bibliográfica ilustrada no modelo de revisão integrativa, que partiu da seguinte pergunta de pesquisa: “quais os efeitos tóxicos atrelados à exposição materno-fetal a compostos organofosforados?”; objetivando

sistematizar, a partir do que foi referendado na bibliografia internacional, os efeitos tóxicos oriundos da exposição a OF na gravidez, considerando as complicações na grávida e no feto. As etapas da produção foram: definição da pergunta de pesquisa; seleção das bases de dados, dos descritores e dos materiais; análise dos artigos escolhidos e revisão do estudo executado. Nesse sentido, as buscas foram realizadas nas bases de dados internacionais EMBASE; MEDLINE, via Pubmed; e LILACS, por meio de combinações dos descritores “organophosphorus compounds”, “pregnancy”, “intoxication”, “exposure”, “women” e “compuestos organofosforados”, sem recortes temporais. Ademais, para complementar esta revisão integrativa, foram analisadas literaturas encontradas a partir de pesquisas via Google Acadêmico. Os critérios de inclusão considerados foram a correspondência de título e resumo com o objeto de pesquisa, já os determinantes de exclusão foram textos destoantes em relação à temática, duplicados ou que tivessem como foco efeitos em animais.

Assim, levando em consideração a apresentação dos critérios e os passos da elaboração desta revisão integrativa, de um total de 193 artigos encontrados nas bases internacionais, após as filtragens, 27 foram selecionados para a leitura integral. Além disso, com o intuito de complementar e aprofundar conceitos neste artigo, também foram selecionados 5 materiais extras encontrados via Google Acadêmico. Assim, o montante de 32 artigos foi catalogado em um modelo autoral de instrumento de coleta de dados, no qual foram detalhados os seguintes tópicos: título, autores, referência e fichamento. Este último item foi subdividido em resumo, introdução, metodologia, resultados, discussão e conclusão. Para fins de análises, utilizamos as categorias gestante e feto com o objetivo de sistematizar os efeitos tóxicos oriundos da exposição a OF na gravidez.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão integrativa tem como objetivo sistematizar, a partir do que foi referendado na bibliografia internacional, os efeitos tóxicos oriundos da exposição aos OF na gravidez, considerando as complicações na grávida e no feto. Com isso, na literatura, foi possível encontrar estudos transversais e relatos de casos com mulheres grávidas direta ou indiretamente expostas.

Este texto analítico foi estruturado em dois tópicos que abordam as evidências mapeadas sob os efeitos tóxicos tanto na gestante quanto no feto.

### 3.1. EFEITOS TÓXICOS NA GESTANTE

Antes de iniciarmos a discussão sobre os efeitos tóxicos dos OF na gestante, se faz necessário evidenciar a principal forma de contaminação por esses compostos durante a gestação. Por meio desta revisão bibliográfica, foi identificado, na literatura, que o principal meio de contaminação por OF durante a gestação ocorre a partir da ingestão de alimentos contaminados; e a constatação desses compostos no organismo das mulheres grávidas ocorre mediante detecção de DAP na urina. Também foi observado que gestantes com maiores concentrações desses bioindicadores na urina tinham uma probabilidade maior de serem brancas, casadas e de terem níveis educacionais mais elevados, além de possuírem uma alimentação mais rica em frutas e vegetais frescos (YOLTON *et al.*, 2013; MULDER *et al.*, 2019).

Nesse contexto, um estudo realizado na Tailândia revelou uma minoração importante da atividade da AChE no sangue de gestantes coletado no período de inscrição para o estudo, em comparação com outra análise realizada no tempo de 32 semanas de gravidez ou no parto. Esse fato se deve, possivelmente, a uma maior exposição a OF por gestantes, principalmente quando estas trabalham em ambientes agrícolas e, consequentemente, fazem o uso recorrente desses compostos. No entanto, essas amostras de sangue coletadas em grávidas com 32 semanas de gestação, em comparação àquelas coletadas no parto, não revelaram alteração significativa da atividade média da AChE dos glóbulos vermelhos (NAKSEN *et al.*, 2015).

Outro ponto importante é que uma pesquisa efetuada na Argentina, com gestantes que moram em cidades pequenas, próximas a fazendas que utilizavam pesticidas no cultivo de frutas, revelou que essas mulheres estavam expostas a compostos anticolinesterásicos, como os OF. Com isso, a partir do reconhecimento de que produtos químicos podem interferir na concentração de hormônios nos tecidos orgânicos, foi observado que os níveis de esteroides cortisol (CT) e progesterona (PG) tiveram um aumento significativo após a exposição a OF, supostamente devido a um problema na inativação desses hormônios. Além disso, observou-se uma relação em que

esses compostos podem prejudicar a síntese da PG placentária, bem como ocasionar uma possível lesão hepática discreta (CECCHI *et al.*, 2012; LEWIS *et al.*, 2015).

Nessa perspectiva de efeitos dos OF no organismo de gestantes, Sanghi *et al.* (2003) realizaram um estudo na cidade de Bhopal, na Índia, com amostras de leite materno. Esse estudo revelou que os compostos OF podem contaminar o leite humano e, consequentemente, ser repassados da mãe para o filho durante a amamentação.

Igualmente considerável, Ledda *et al.* (2015) trazem dados que revelam uma incidência ligeiramente maior da hipertensão gestacional em mulheres expostas indiretamente a OF, em comparação com a média mundial. Já, no tocante às grávidas que foram expostas a esses compostos domesticamente, observou-se que houve um aumento de 7% nesses distúrbios cardiovasculares. Essa porcentagem alcançou 12% quando se tratou das gestantes que tinham uma exposição ocupacional a OF.

Acresce-se ainda que há uma associação entre o tempo de gestação mais curto e a exposição a OF, como exposto por Harley *et al.* (2011) e por Suwannakul *et al.* (2021). Essa correlação entre a exposição a esses compostos e a duração da gravidez também é relatada por Eskenazi *et al.* (2004), que atrelaram esse fato, principalmente, às exposições que transcorrem nos últimos períodos gestacionais. Ademais, Eskenazi *et al.* (2004), constataram que uma explicação plausível para isso poderia ser a de que o acúmulo de acetilcolina nos tecidos, gerado pela inibição da atividade da AChE, estimula a contração da musculatura uterina a um nível que promove um trabalho de parto precoce. Acerca dessa lógica, em um estudo que trata de mulheres envenenadas por OF durante a gravidez, Adhikari *et al.* (2011) relataram que, das 19 sobreviventes na pesquisa envolvendo esses envenenamentos, uma, que estava com 10 semanas de gestação, teve aborto espontâneo. Semelhante a isso, Indu; Roopa; Ponnusankar (2016), em outra pesquisa, constataram morte fetal em uma grávida que ingeriu uma quantidade desconhecida do OF clorpirifós, com consequente expulsão do feto de 16 semanas.

Em situações nas quais foram realizadas tentativas de suicídios por gestantes com o uso de OF, foram observados sinais clínicos, como salivação, secreção espumosa, lacrimejamento, vômito, diarreia, visão turva, miose, bradicardia, hipotensão, insuficiência respiratória, cansaço, convulsão e fasciculação em face e em membros. Na maioria dos casos, entretanto, a gravidez continuou sem interferências significativas e o

feto não teve complicações (ADHIKARI *et al.*, 2011; CAMPANHARO *et al.*, 2009; KARALLIEDDE; SENANAYAKE; ARIARATNAM, 1988).

### 3.2. EFEITOS TÓXICOS NO FETO

Em primeira análise, destaca-se a possível existência da correlação entre os chamados obesogênicos ambientais e a exposição intrauterina do feto a OF. Sob essa visão, nota-se que tal associação ocorre, em parte, devido ao impacto de tais compostos no metabolismo da glicose. Esse fato é inferido, sobretudo, pela direta relação da hiperglicemia e do aumento nos níveis de produção de insulina ao nascimento com uma maior concentração de metabólitos DAP em amostras de urina materna e fluidos amnióticos. Essa desregulação glicêmica pode ser possivelmente explicada pela disfunção da fosforilação oxidativa mitocondrial associada à toxicidade da classe dos compostos supracitados, fato que compromete o metabolismo energético celular e estimula a liberação de citocinas inflamatórias. Em consequência disso, os OF podem influenciar na ocorrência de uma compensação hiperinsulinêmica corpórea e, conjuntamente, no desenvolvimento de alterações no metabolismo natural da glicose (DEBOST-LEGRAND, 2016).

Outrossim, observa-se uma presente atuação dos OF no processo de estresse oxidativo, o qual pode afetar a estrutura do material genético fetal. Sob essa ótica, evidencia-se que tais compostos acabam por estimular, ainda na vida intrauterina, a formação de radicais livres de oxigênio. Isso propicia a fragmentação do DNA, ou, até mesmo, a redução da produção desse ácido nucleico no feto, inclusive influenciando na geração de danos graves àquela vida, como a indução de aberrações cromossômicas e o desenvolvimento de linhagens celulares malignas. Não se restringindo apenas às alterações genéticas, nota-se ainda, na literatura revisada, uma possível relação intrínseca entre a inibição da atividade da enzima butirilcolinesterase (BChE) fetal e o estresse oxidativo associado aos OF. Nesse sentido, cita-se que, com o pouco grau de desenvolvimento enzimático na vida fetal, dificultam-se os processos de regeneração da BChE inibida e de reparação do DNA lesado oxidativamente (SAMARAWICKREMA *et al.*, 2008; DE SILVA; SAMARAWICKREMA; WICKREMASINGHE, 2006).

Ademais, ressalta-se que, além das complicações associadas ao metabolismo da glicose, é notável a correlação da exposição materno-fetal a OF com o desenvolvimento

de alterações fisicamente evidentes nos fetos. Tais mudanças podem se manifestar, por exemplo, pela possível correspondência desses compostos com a ocorrência de danos à atuação da tireoide materna, que é a fonte de alguns hormônios que suprem o feto e são responsáveis pelo seu crescimento e pela sua diferenciação tecidual. Além disso, tais compostos têm direta relação com a inibição da enzima AChE e com a concretização de efeitos mais inespecíficos associados a esses compostos, como alterações no transporte corporal de nutrientes, na relação entre receptores e proteínas atuantes na transdução e na produção de adenosina 3,5-monofosfato cíclico (AMP cíclico), prejudicando, principalmente, a multiplicação e a diferenciação celular fetal (LEVARIO-CARRILLO *et al.*, 2004; MULDER *et al.*, 2019).

No que tange às mudanças corporais evidenciadas em casos de exposição pré-natal a OF, são notórios os relatos de associação da difusão transplacentária desses compostos com malformações e disfunções morfoestruturais congênitas no período pós-natal. Dessa forma, é relatada a possibilidade de riscos moderadamente aumentados para a ocorrência de indivíduos que nascem com espinha bífida, com defeitos de redução de membros, bem como com o desenvolvimento de hidrocefalia (REDMOND; EGESTON; BRALLEY, 2012).

Além disso, são notáveis os relatos que demonstram uma maior probabilidade de reações adversas atreladas à ocorrência de fetos que, devido à ação intrauterina dos OF, apresentam quadros de diminuição do peso, do comprimento e do perímetrocefálico ao nascer. Essas complicações estão associadas ao OF clorpirifós, que atua na inibição da AChE. Ressalta-se ainda que o retardamento do crescimento intrauterino tem sido relacionado, em alguns casos, com o aumento da morbimortalidade pré-natal, com crescimento pós-natal prejudicado e com uma maior probabilidade de complicações cardíacas e metabólicas na vida adulta (PERERA *et al.*, 2003; BURKE *et al.*, 2017; LEVARIO-CARRILLO *et al.*, 2004; ESKENAZI *et al.*, 2004; SILVER *et al.*, 2018; REDMOND; EGESTON; BRALLEY, 2012).

Ainda entre os efeitos ligados à toxicidade dos OF na vida intrauterina, também podem ser correlacionadas problemáticas associadas às funções sensoriais do feto. Nesse contexto, Handal *et al.* (2008) concluíram, mediante a análise de um estudo com crianças equatorianas nascidas de gestantes que foram expostas a OF durante a gravidez, que esses compostos têm uma evidente capacidade de prejudicar diretamente

a acuidade visual do indivíduo. Além disso, devido aos efeitos negativos de pesticidas, dentre eles alguns OF, sobre a mielinização do sistema auditivo no início da vida, pode-se evidenciar uma transmissão mais lenta do sinal auditivo em bebês que foram expostas a tais compostos na vida fetal (STURZA *et al.*, 2016).

Salienta-se, também, que são frequentes as observações do caráter neurotóxico fetal associadas a OF. Sob esse viés, é conveniente citar que, em razão do prolongado período temporal que o sistema nervoso leva para se formar por completo e à existência de níveis mais baixos de enzimas desintoxicantes na vida intrauterina, é expressiva a suscetibilidade neurológica fetal relacionada à idade gestacional (BARONE *et al.*, 2000; SUWANNAKUL *et al.*, 2021).

Outro fator que demonstra a vulnerabilidade desse sistema é a multiplicidade de processos para a sua formação e consolidação adequada, de modo que etapas como proliferação, migração, diferenciação, sinaptogênese, gliogênese, mielinização e apoptose precisam ocorrer coordenada, concomitante e regionalmente independentes (BARONE *et al.*, 2000).

Nessa perspectiva, cita-se que as principais perturbações associadas ao neurodesenvolvimento fetal relacionam-se à capacidade de os OF e de seus respectivos metabólitos atravessarem não apenas a placenta materna, mas também a barreira hematoencefálica. Nesse contexto, o mecanismo neurotóxico primordial de ação dos OF está atrelado à inibição da enzima AChE fetal. Em consequência disso, há um acúmulo tóxico do neuro-hormônio endógeno acetilcolina nas terminações nervosas, o qual, a partir de uma estimulação parassimpática, pode gerar consequências negativas às funções nervosas ainda na vida intrauterina (SUWANNAKUL *et al.*, 2021; BARONE *et al.*, 2000; NATOFF, 1971; NAKSEN *et al.*, 2015; VAN DEN DRIES *et al.*, 2018; DE SILVA; SAMARAWICKREMA; WICKREMASINGHE, 2006; ZHANG *et al.*, 2014; KONGTIP *et al.*, 2017).

Assim, pode-se evidenciar a existência de efeitos neurocomportamentais associados, por exemplo, ao incremento de Transtornos Invasivos do Desenvolvimento (TID) em indivíduos que foram expostos a OF no período pré-natal. Em decorrência disso, são relatados casos de déficits de cognição e de atenção, além de hiperatividade, problemas na memória, reduções na escala de quociente de inteligência (QI) e dificuldades tanto na comunicação expressiva quanto na receptiva no período pós-natal

de 2 a 6 meses de idade. Essas constatações revelam, portanto, consequências consideráveis ao desenvolvimento mental e à velocidade de raciocínio desses indivíduos. Além das disfunções neurocomportamentais, são evidentes os casos de problemas nas reações motoras finas e nas grossas, também associadas ao impacto neurológico dos OF. Nessa perspectiva, são notáveis os casos de indivíduos que desenvolvem um tempo de reação mais lento, reflexos neonatais anormais e mais fracos, bem como tremores ainda na infância, em razão da exposição pré-natal a tais compostos (REDMOND, EGESTON, BRALLEY, 2012; BURKE *et al.*, 2017; YOLTON *et al.*, 2013; SUWANNAKUL *et al.*, 2021; KONGTIP *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2014).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As análises presentes nesta revisão integrativa fornecem embasamento para afirmar que OF causam distúrbios durante a gestação, os quais admitem como alvo tanto a gestante quanto o feto. Nesse sentido, foram encontradas informações relevantes de que os OF podem atravessar a barreira placentária e a hematoencefálica e, consequentemente, gerar defeitos no desenvolvimento embrionário, seja mediante problemas neurológicos, seja por meio de anomalias genéticas no feto. Acresce-se ainda que a literatura também aborda alguns efeitos clínicos dos OF nas gestantes, como alterações hormonais, cardiovasculares, efeitos muscarínicos e, inclusive, maiores ameaças de aborto. Relatou-se, também, que esses efeitos elencados podem possuir relação com a magnitude da exposição a OF, como em situações de envenenamento; e, em relação ao feto, eles diferem de acordo com a idade fetal.

É perceptível também que os efeitos elencados são, majoritariamente, reflexos do aumento no uso de inseticidas nas plantações, o que contamina frutos e vegetais, bases alimentares de grande parte da população. Isso promove à gestante e ao feto uma maior suscetibilidade às complicações relatadas.

Apesar dos insumos agrícolas estarem em voga no Brasil, é escasso no País o contingente da literatura científica que aborda os efeitos dos OF durante a gravidez. Por isso, reitera-se a necessidade de mais estudos, principalmente acerca da realidade brasileira, para que o espectro de efeitos materno-fetais seja elucidado.

## REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, K. et al. Organophosphate poisoning in pregnancy. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 31, n. 4, p. 290-292, 2011.
- BARONE JR, S. et al. Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods. **Neurotoxicology**, v. 21, n. 1-2, p. 15-36, 2000.
- BURKE, Richard D. et al. Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms. **Journal of neurochemistry**, v. 142, p. 162-177, 2017.
- CAMPANHARO, F. et al. P313 Organophosphates and carbamates intoxication in pregnancy: A case-report. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 107, p. S502-S502, 2009.
- CECCHI, A. et al. Environmental exposure to organophosphate pesticides: assessment of endocrine disruption and hepatotoxicity in pregnant women. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 80, p. 280-287, 2012.
- DE SILVA, H. J.; SAMARAWICKREMA, N. A.; WICKREMASINGHE, A. R. Toxicity due to organophosphorus compounds: what about chronic exposure?. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 100, n. 9, p. 803-806, 2006.
- DEBOST-LEGRAND, Anne et al. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and organophosphate pesticides, and markers of glucose metabolism at birth. **Environmental research**, v. 146, p. 207-217, 2016.
- ESKENAZI, Brenda et al. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. **Environmental health perspectives**, v. 112, n. 10, p. 1116-1124, 2004.
- HANDAL, Alexis J. et al. Occupational exposure to pesticides during pregnancy and neurobehavioral development of infants and toddlers. **Epidemiology**, p. 851-859, 2008.
- HARLEY, Kim G. et al. Association of organophosphate pesticide exposure and paraoxonase with birth outcome in Mexican-American women. **PLoS One**, v. 6, n. 8, p. e23923, 2011.
- INDU, T.; ROOPA, B.; PONNUSANKAR, Sivasankaran. Intentional chlorpyrifos poisoning in pregnant woman and subsequent fetal death. **International Journal of Health & Allied Sciences**, v. 5, n. 1, p. 39-39, 2016.

- KARALLIEDDE, L.; SENANAYAKE, N.; ARIARATNAM, A. Acute organophosphorus insecticide poisoning during pregnancy. **Human toxicology**, v. 7, n. 4, p. 363-364, 1988.
- KONGTIP, Pornpimol *et al.* The impact of prenatal organophosphate pesticide exposures on Thai infant neurodevelopment. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 6, p. 570, 2017.
- LEDDA, Caterina *et al.* Gestational hypertension and organophosphorus pesticide exposure: a cross-sectional study. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.
- LEVARIO-CARRILLO, Margarita *et al.* Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. **Chemosphere**, v. 55, n. 10, p. 1421-1427, 2004.
- LEWIS, Ryan C. *et al.* Distribution and determinants of urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides in Puerto Rican pregnant women. **Science of The Total Environment**, v. 512, p. 337-344, 2015.
- MULDER, Tessa A. *et al.* Organophosphate pesticides exposure in pregnant women and maternal and cord blood thyroid hormone concentrations. **Environment international**, v. 132, p. 105124, 2019.
- NAKSEN, Warangkana *et al.* Associations of maternal organophosphate pesticide exposure and PON1 activity with birth outcomes in SAWASDEE birth cohort, Thailand. **Environmental research**, v. 142, p. 288-296, 2015.
- NATOFF, Ian L. 1 Organophosphorus Pesticides: Pharmacology. **Progress in medicinal chemistry**, v. 8, p. 1-37, 1971.
- PAUDYAL, Buddhi Prasad. Organophosphorus poisoning. **JNMA; journal of the Nepal Medical Association**, v. 47, n. 172, p. 251-258, 2008.
- PERERA, Frederica P. *et al.* Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. **Environmental health perspectives**, v. 111, n. 2, p. 201-205, 2003.
- REDMOND, E.; EGESTON, C.; BRALLEY, J. A. Low level prenatal exposure to organophosphate pesticides significantly lowers IQ in children. **Townsend Letter**. Jan, 2012.
- SAMARAWICKREMA, Nirma *et al.* Fetal effects of environmental exposure of pregnant women to organophosphorus compounds in a rural farming community in Sri Lanka. **Clinical Toxicology**, v. 46, n. 6, p. 489-495, 2008.

- SANGHI, Rashmi *et al.* Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in breast milk from Bhopal, Madhya Pradesh, India. **Human & experimental toxicology**, v. 22, n. 2, p. 73-76, 2003.
- SILVER, Monica K. *et al.* Prenatal organophosphate insecticide exposure and infant sensory function. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 221, n. 3, p. 469-478, 2018.
- STURZA, Julie *et al.* Prenatal exposure to multiple pesticides is associated with auditory brainstem response at 9 months in a cohort study of Chinese infants. **Environment international**, v. 92, p. 478-485, 2016.
- SUWANNAKUL, Boonsita *et al.* Organophosphate Pesticide Exposures in Early and Late Pregnancy Influence Different Aspects of Infant Developmental Performance. **Toxics**, v. 9, n. 5, 2021.
- TSATSAKIS, A. M. *et al.* Dialkyl phosphates in meconium as a biomarker of prenatal exposure to organophosphate pesticides: a study on pregnant women of rural areas in Crete, Greece. **Xenobiotica**, v. 39, n. 5, p. 364-373, 2009.
- VAN DEN DRIES, Michiel A. *et al.* Determinants of organophosphate pesticide exposure in pregnant women: a population-based cohort study in the Netherlands. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 221, n. 3, p. 489-501, 2018.
- WEIS, Otto F. *et al.* Materno-fetal cholinesterase inhibitor poisoning. **Anesthesia & Analgesia**, v. 62, n. 2, p. 233-235, 1983.
- YOLTON, Kimberly *et al.* Impact of low-level gestational exposure to organophosphate pesticides on neurobehavior in early infancy: a prospective study. **Environmental health**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2013.
- ZHANG, Ying *et al.* Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. **PloS one**, v. 9, n. 2, p. e88491, 2014.

# CAPÍTULO III

## ÁCIDO FÓLICO REVERTE ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS PROVOCADAS PELO GLIFOSATO NO PERÍODO GESTACIONAL EM FILHOTES DE CAMUNDONGOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-3

Nayrene Amorin Carvalho de Oliveira<sup>1</sup>

Carla Larissa de Castro Vieira Carneiro<sup>2</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>3</sup>

Kelly Rose Tavares Neves<sup>4</sup>

Maria Elisabete Amaral de Moraes<sup>5</sup>

Gislei Frota Aragão<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Nutrição. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Mestre em Ciências Fisiológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas – UECE

<sup>3</sup> Docente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>4</sup> Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. Universidade Federal do Ceará – UFC

<sup>5</sup> Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos. Universidade Federal do Ceará – UFC

<sup>6</sup> Docente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

O uso de agrotóxicos tem aumentado nos últimos anos ao redor do mundo e, alguns destes compostos podem apresentar neurotoxicidade. O glifosato é um dos herbicidas mais utilizados no mundo. Estudos recentes demonstram que a exposição pré-natal a este agrotóxico pode estar associada a deficiências congênitas e alterações neurológicas e neuropsiquiátricas. O ácido fólico é uma vitamina do complexo B, cujo uso tem sido recomendado durante a gravidez para evitar má formações neurológicas nos recém-nascidos. O objetivo deste estudo foi avaliar a potencial reversão, pelo uso do ácido fólico, de possíveis alterações comportamentais e neuroinflamação provocadas na prole de camundongos pela administração de glifosato às fêmeas durante o período gestacional. Foram administrados às matrizes fêmeas prenhas, por via oral e durante todo o período gestacional, glifosato na dose de 0,3 mg/kg, glifosato na dose de 0,3 mg/kg juntamente com ácido fólico na dose de 0,4 mg/kg e grupo controle com água destilada. Os camundongos filhotes foram submetidos a testes comportamentais de campo aberto, interação social, *marble burying* e labirinto em Y. Além disso, houve avaliação da presença de micróglia no córtex pré-frontal, cerebelo, hipocampo (giro denteadoo e CA1). Os resultados mostraram que o ácido fólico reverteu alterações comportamentais causadas pelo contato gestacional com o glifosato, como hiperatividade e ansiedade na prole, mas não foi capaz de reverter o aumento microglial em áreas cerebrais provocado pelo agrotóxico. Concluímos que o ácido fólico foi capaz de reverter as alterações comportamentais induzidas pelo uso do glifosato, porém não diminuiu o aumento microglial.

**Palavras-chave:** Ácido fólico. Glifosato. Alteração comportamental. Neuroinflamação.

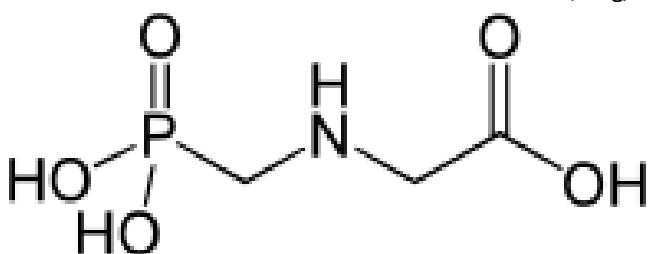
## 1. INTRODUÇÃO

A exposição a pesticidas durante períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e a ocorrência de distúrbios neurológicos demonstram o potencial neurotóxico desses compostos químicos em animais (CATTANI, 2017).

Algumas classes de agrotóxicos são reconhecidas por sua ação neurotóxica, tais como organofosforados, carbamatos, organoclorados e piretroides, uma vez que interferem na neurotransmissão e função dos canais iônicos no SNC (COSTA et al., 2008). Assim, a neurotoxicidade induzida por agrotóxicos está relacionada a várias doenças neurológicas e psiquiátricas (KAMEL; HOPPIN, 2004).

O glifosato (N-(fosfonometil) glicina) (FIGURA 1), é um herbicida com atividade de amplo espectro mais utilizado do mundo, sendo introduzido na agricultura para o controle de ervas daninhas e tendo como precursor a glicina (COUTINHO; MAZO, 2005). O produto foi patenteado em 1971 e após o início da sua comercialização como herbicida, em 1974, tornou-se, rapidamente, o principal pesticida no mercado global, com vendas aumentadas exponencialmente desde 1996 (MYERS et al., 2016).

Figura 1 - Estrutura química do glifosato-isopropilâmônio. Nome químico: N-(fosfonometil)glicina. Fórmula molecular: C<sub>6</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>P. Peso molecular: 228,18 g/mol.



Fonte: Coutinho e Mazo, 2005.

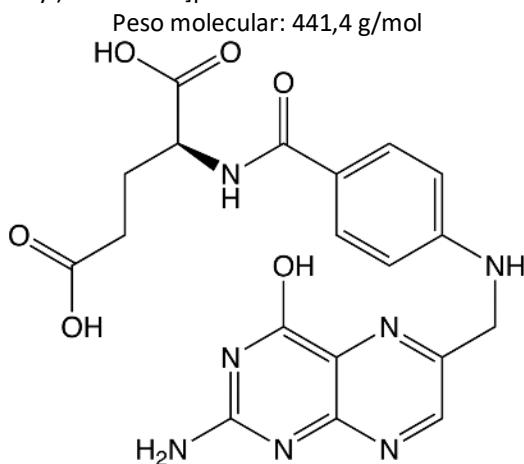
O glifosato tem sido considerado como tendo baixa toxicidade para humanos e animais (LEE et al., 2007). No entanto, evidências científicas mais recentes, levantaram suspeitas de que o glifosato pode ser mais prejudicial para animais e seres humanos do que o considerado, causando aumento do estresse oxidativo ativando enzimas relacionadas aos sistemas colinérgicos e glutamatérgicos alterando, assim, o comportamento de camundongos, tornando-os mais ansiosos (GALLEGOS, et al., 2020; MYERS et al., 2016).

A exposição materna durante a gravidez e a lactação ao glifosato em ratos afeta o sistema nervoso central da prole provavelmente devido a alterações provocadas nos mecanismos ou sistemas neurotransmissores que regulam a atividade locomotora e a ansiedade (GALLEGOS et al., 2016).

A micróglia é a célula inata do sistema imunológico que atua na vigilância imune primária no SNC, com atividade que inclui a produção de citocinas e quimiocinas em resposta, por exemplo, à processos neuroinflamatórios, sendo a neuroinflamação definida como uma resposta inflamatória cerebral ou na medula espinhal (DISABATO; QUAN; GODBOUT, 2016). No estudo de Erhunmwunse et al., (2014) foi utilizado o herbicida glifosato em peixes onde foi observado a degeneração severa em neurônios causando edema e aumento de células gliais, demonstrando a neurotoxicidade do herbicida.

O ácido fólico é uma vitamina do complexo B importante para uma gravidez saudável (MARQUI, et. al. 2014). A estrutura química do ácido fólico consiste em três partes: um anel de pteridina, ácido p-aminobenzóico e uma molécula de ácido L-glutâmico (FIGURA 2) (FEKETE, et al. 2010; VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). Em torno de 90% do folato ingerido pela dieta encontra-se na forma de poliglutamatos reduzidos ligados a proteínas (VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). O ácido fólico é necessário para a síntese de purinas e do timidilato, tornando-se essencial para a síntese dos ácidos desoxirribonucleico (DNA) e ribonucleico (RNA), sendo elemento fundamental na eritropoiese (SANTOS; PEREIRA, 2007).

Figura 2 - Estrutura química do ácido fólico. Nome químico: (2S)-2-[(4-[(2-amino-4-hydroxypteridin-6-yl)methyl]amino)phenyl]formamido]pentanedioic acid. Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>6</sub>.



Fonte: Durga, et al., 2007.

O ácido fólico é um importante agente para regulação do desenvolvimento normal de células nervosas, na prevenção de defeitos congênitos no tubo neural e na promoção do crescimento e desenvolvimento normais do ser humano, além de participar de importantes reações bioquímicas para a formação de material genético e de proteínas (OMS, 2013; SANTOS; PEREIRA, 2007; VANNUCCHI; MONTEIRO, 2010). Portanto, esta vitamina pode apresentar um importante papel neuroprotetor, efeito este já demonstrado frente a estímulos tóxicos *in vivo* (TAGLIARI et al., 2006).

O ácido fólico também é indispensável na regulação do desenvolvimento normal de células nervosas, na prevenção de defeitos congênitos no tubo neural e na promoção do crescimento e desenvolvimento normais do ser humano (VANNUCCHI, MONTEIRO, 2010). A partir destas evidências, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Ministério da Saúde do Brasil (MS) recomendam a dose de 400 $\mu$ g (0,4mg), diariamente, por pelo menos 30 dias antes da concepção até o primeiro trimestre de gestação para prevenir os defeitos do tubo neural e prevenção da anemia durante toda a gestação (OMS, 2013; BRASIL, 2013). Para as mulheres com antecedentes de malformações congênitas o MS recomenda a dose de 5 mg/dia a fim de reduzir o risco de recorrência de malformação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

O objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial do ácido fólico em reverter alterações comportamentais e/ou neuroinflamatórias em filhotes de camundongos induzidas pela exposição do glifosato durante o período gestacional.

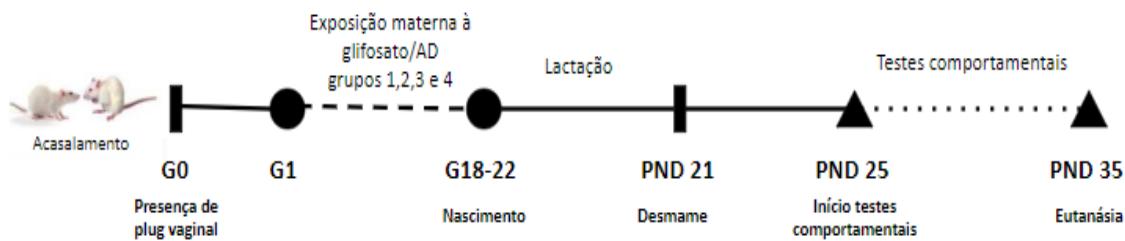
## 2. METODOLOGIA

Como matrizes, foram utilizados camundongos Swiss adultos, machos e fêmeas, em idade reprodutiva (8 semanas) e peso corporal entre 25 e 30 gramas. Os animais foram mantidos a 26 ± 2 °C com um ciclo 12/12 h de luz/escuro, recebendo água e ração *ad libitum*, durante todo período do experimento. O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais (CEUA/UFC nº 4067310818).

Os animais matrizes (9 fêmeas e 3 machos) foram alocados para o acasalamento em gaiolas separadas na proporção de 3 fêmeas para cada macho. O coito foi comprovado pela detecção do tampão vaginal, sendo as fêmeas grávidas agrupadas randomizadamente em 3 grupos de 3 fêmeas prenhas cada, para receber os seguintes tratamentos: Grupo 1: Glifosato, na dose de 0,3mg/kg – (GLIF 0,3); Grupo 2: Glifosato

na dose de 0,3mg/kg + Ácido Fólico na dose de 0,4mg/kg – (GLIF-ACFOL); Grupo 3: Água destilada – (CONTROL). O desenho experimental encontra-se demonstrado na Figura 3.

Figura 3 - Desenho experimental da metodologia.



Desenho experimental – O tratamento iniciado no G1. A exposição materna abrangeu todo o período (G1 a G18-22). O desmame ocorreu no PND21 (filhotes separados das mães). Do PND25 ao PND35, os testes comportamentais foram realizados. No PND35 os animais foram eutanasiados para retirada do encéfalo. Grupo 1: Glifosato 0,3mg/kg; Grupo 2: Glifosato 0,3mg/kg + Ácido Fólico 0,4mg/kg; Grupo 3: água destilada. Legenda: G - dia da gestação; PND - dia pós-natal.

Fonte: Próprio autor.

O glifosato foi diluído em água destilada, diariamente, para chegar a concentração adequada que foi administrada. A administração das soluções foi realizada durante todo o período gestacional das matrizes fêmeas, diariamente, por via oral. Ao fim da gestação e após o nascimento dos filhotes, estes permaneceram com suas respectivas mães até o dia pós-nascimento 21 (PND 21), quando foi realizado o desmame.

O quantitativo de filhotes, somados machos e fêmeas, provenientes de cada grupo foram o seguinte: Glifosato 0,3mg/kg, 22 animais; Grupo 2: Glifosato 0,3mg/kg + Ácido Fólico 0,4mg/kg, 27 animais; Grupo 3: água destilada, 21 animais.

A partir do PND 25, foram realizados em todos os filhotes com alocação aleatória, a fim de evitar o efeito ninhada, os seguintes testes comportamentais: campo aberto, para avaliar a hiperatividade do animal; interação social, com a finalidade de avaliar possíveis alterações na sociabilidade; labirinto em Y, para avaliar comprometimento de memória; e *marble burying*, para avaliar o comportamento ansioso.

No teste de campo aberto, conforme a metodologia de Archer (1973), foram observados os parâmetros: número de cruzamentos com as quatro patas (movimentação espontânea); número de comportamentos de autolimpeza (“grooming”); e número de elevações sobre duas patas sem apoiar-se nas paredes do

assoalho (“rearing”), registrados durante um tempo de 5 minutos, após 1 minuto de habituação. A avaliação destes parâmetros se tornou subsídio para determinação de eventual hiperatividade.

O teste de interação social consiste em avaliar o comportamento do roedor macho ao encontrar um animal desconhecido da sua espécie, desse modo o animal é colocado em uma caixa dividida em três câmaras, sendo a central considerada como câmara neutra, possuindo saídas com aberturas para as duas câmaras laterais, nos quais existem gaiolas de ferro; em uma destas câmaras laterais, a gaiola encontra-se vazia; na câmara posterior, é colocado outro animal desconhecido, do mesmo sexo e tamanho do animal que será avaliado. Neste teste, observou-se a frequência e o tempo gasto pelo camundongo avaliado em diferentes tipos de interação com o animal estranho, que foram classificadas em duas categorias: comportamentos agressivos (por exemplo, agarrar, chutar, boxear ou morder) e comportamentos não agressivos (por exemplo, cheirar e comportamentos de limpeza da face) (RADYUSHKIN et al. 2009).

O teste do labirinto em Y avalia prejuízos na memória, no aprendizado e a ocorrência de comportamentos repetitivos/restritivos, desse modo, pode-se estimar a memória operacional e o aprendizado. Neste teste, o animal foi posicionado em um braço do labirinto de acrílico em forma de Y a fim de que pudesse alternar espontaneamente as entradas em outros braços durante 8 minutos. Todas as entradas do animal em cada braço foram sequencialmente registradas. Os dados foram expressos como a porcentagem de alternância nos braços sem repetição. O sucesso do teste foi indicado pela alta taxa de alternância nos grupos controle, indicando que os animais lembraram em qual braço eles entraram por último (LI et al., 2010).

No teste *marble burying* utilizou-se uma caixa de material transparente, com 5 cm de maravalha como ‘cama’. Após a disposição da maravalha na superfície, foram colocadas vinte pequenas esferas de vidro com cerca de um 1cm no diâmetro na caixa, sendo formadas cinco fileiras com quatro esferas cada e com espaço de aproximadamente 1,5 cm entre elas. Os animais foram colocados cuidadosamente na caixa com as esferas de vidro e exploraram a caixa livremente por 30 minutos. Foram verificadas o número de esferas de vidro escondidas (enterradas), tendo sido consideradas como enterradas aquelas com pelo menos 2/3 de seu volume sob a

maravilha. Esse teste possibilitou a investigação do comportamento compulsivo, neofobia e ansiedade em roedores (TREIT; PINEL; FIBIGER, 1981).

Após os testes comportamentais, os animais foram eutanasiados individualmente por meio da decapitação em guilhotina, a fim de preservar a integridade cerebral sem as alterações que os anestésicos poderiam causar.

Para a realização da técnica de imunohistoquímica, as áreas cerebrais emblocadas em parafina, foram cortados em 5 µm de espessura pelo micrótomo. Os cortes são colocados em água aquecida e pescados com lâmina silanizada (Starfrost® – Knittel).

As lâminas com os materiais foram levadas para a estufa para por 1 hora. Para a desparafinização da lâmina foram realizadas duas imersões em Xitol puro por 5 minutos, em seguida as lâminas são hidratadas por imersões em soluções de álcool em concentrações decrescentes por 3 minutos cada. O material foi então submetido a uma recuperação antigênica, que consiste em incubar as lâminas com tampão citrato pH 6.0, colocados em “banho-maria” à temperatura de 90°C por 14 minutos, após retirar e esperar a temperatura voltar a ambiente.

As lâminas foram lavadas 3x com PBS, durando 2 minutias cada lavagem. Após isso as lâminas foram incubadas 2x em peróxido de hidrogênio 0,3% em PBS, com a finalidade de bloquear a peroxidase endógena, depois as lâminas foram novamente lavadas com PBS. Em seguida as lâminas foram incubadas com o anticorpo primário (*Overnight* a 4°C). O anticorpo usado foi o marcador molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizado 1 (IBA-1), em diluição de 1:200.

No dia seguinte as amostras são retiradas da geladeira e após três minutos em temperatura ambiente são lavadas com PBS. O anticorpo secundário é adicionado e deve permanecer na amostra por 2 horas em temperatura ambiente. Após coloca-se sobre as amostras o complexo AB (Avidina-biotina) e deixado por 30 minutos em contato com as amostras. O anticorpo não cora tecido por isso é necessário ser aplicado um cromógeno que torne visível a marcação efetuada. Esta revelação é obtida quando adiciona-se o DAB (Diaminobenzidina), que ao reagir com a peroxidase emite coloração. Por último é realizada a montagem da lâmina, na qual coloca-se resina sobre a lamínula e colocada sobre a lâmina.

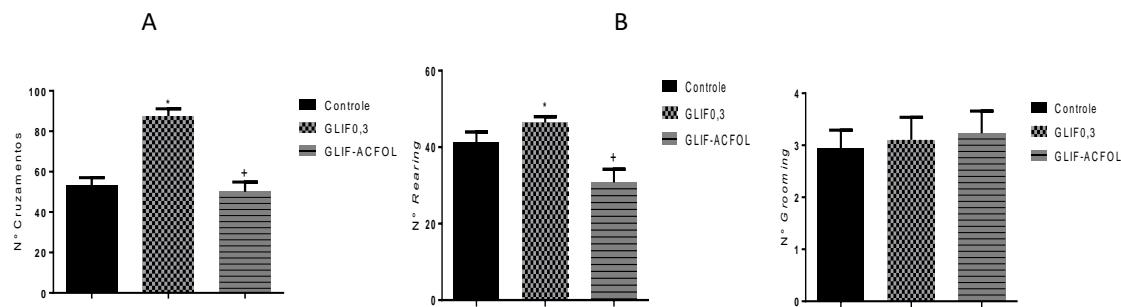
As imagens foram obtidas no microscópio NIKON acoplado a uma câmera de alta resolução, utilizando o programa NIS-elements D, com aumento de 10x. Para detecção de micróglia foi realizada a análise das fotos retiradas das amostras e feita a comparação da presença de micróglia por porcentagem de área no programa ImageJ, de download gratuito.

A análise dos dados comportamentais foi realizada através do software GraphPad Prism, versão 5.0 para Windows, GraphPad Software. Os dados da imunohistoquímica foram analisados utilizando ANOVA seguido teste post hoc de Tukey. Valores significativos para ambas análises foram consideradas quando  $p < 0,05$ .

### 3. RESULTADOS

No teste do campo aberto (Figura 4), foi observado uma diminuição significativa em relação ao número de cruzamentos no grupo GLIF-ACFOL quando comparado com o grupo GLIF 0,3 e ocorreu um aumento do número de cruzamentos do GLIF0,3 em relação ao controle (GLIF-ACFOL:  $50,08 \pm 4,80$  vs GLIF 0,3:  $87,58 \pm 3,56$  vs CONTROL:  $53,17 \pm 3,86$ ), o que demonstra uma reversão nas alterações de comportamento hiperativo apresentadas pelos animais que receberam somente o glifosato. Em relação ao número de *rearing* foi observado um aumento do número de rearing do GLIF0,3 e o controle e uma diminuição do número de rearing do GLIF-ACFOL em relação ao GLI0,3 (GLIF-ACFOL:  $30,80 \pm 3,42$  vs GLIF 0,3:  $46,44 \pm 1,55$  CONTROL:  $41,19 \pm 2,78$ ). No número de *grooming* não foi encontrada nenhuma alteração significativa quando comparado ao CONTROL ou GLIF 0,3 (GLIF-ACFOL:  $3,23 \pm 0,42$  vs CONTROL:  $2,94 \pm 0,34$ ). Os resultados demonstraram que o ácido fólico diminuiu o comportamento ansioso e hiperativo dos animais expostos ao glifosato.

Figura 4 - Efeito da administração gestacional de glifosato e ácido fólico no teste do campo aberto.



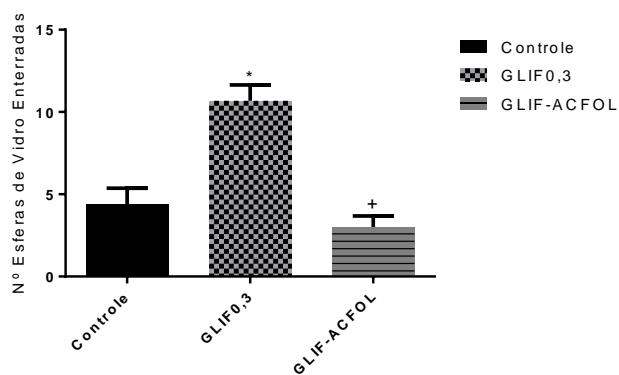
(A) Número de cruzamentos; (B) Número de *rearing* e (C) Número de *grooming*. Grupos: CONTROL (n= 18), GLIF0,3 (n=19), GLIF-ACFOL (n=26), onde n = número de animais. Os dados foram analisados utilizando ANOVA seguido teste post hoc de Tukey. As barras representam médias ± erro padrão da média. \*p<0,05 em relação ao grupo CONTROL; +p<0,05 em relação ao grupo GLIF0,3. As barras representam médias ± erro padrão da média. Os dados foram analisados utilizando ANOVA seguido teste post hoc de Tukey. CONTROL (n= 21), GLIF0,3 (n=22), GLIF-ACFOL (n=27). n= número de animais; \* representa p<0,05; + representa p<0,05.

Fonte: elaborada pelo autor

Nos testes de interação social e labirinto em Y não foram observadas alterações significativas de comportamento entre os grupos. O contato com o glifosato não gerou nenhuma alteração no comportamento de sociabilidade dos animais e memória, assim como o contato do glifosato e ácido fólico, também não induziu alterações.

No teste de *marble-burying* o número de esferas de vidro enterradas pelo grupo GLIF0,3 foi significativamente maior quando comparado ao controle e o número de esferas enterradas do grupo GLI-ACFOL foi menor quando comparado com o grupo exposto somente ao glifosato (GLIF-ACFOL:  $3,00 \pm 3,48$  vs GLIF 0,3:  $10,68 \pm 0,96$ ), demonstrando uma reversão do comportamento ansioso apresentado pelo grupo GLIF 0,3 em relação ao grupo controle (Figura 5).

Figura 5 - Efeito da administração gestacional do glifosato no Teste de *marble-burying*.

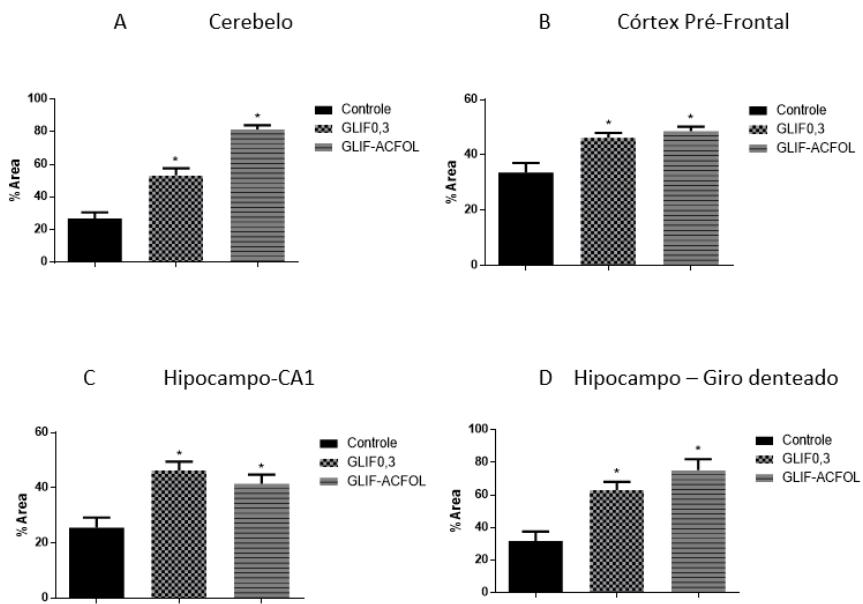


As barras representam médias ± erro padrão da média. \* $p<0,05$  em relação ao grupo CONTROL; + $p<0,05$  em relação ao grupo GLIF0,3. As barras representam médias ± erro padrão da média. Os dados foram analisados utilizando ANOVA seguido teste post hoc de Tukey. CONTROL (n= 21), GLIF0,3 (n=22), GLIF-ACFOL (n=27). n= número de animais; \* representa  $p<0,05$ ; + representa  $p<0,05$ .

Fonte: elaborada pelo autor.

Em relação a análise da micróglia foi utilizado o marcador molécula adaptadora de ligação de cálcio ionizado 1 (IBA-1) e foram analisadas as áreas cerebelo, córtex pré-frontal (CPF) e hipocampo (CA1 e giro denteado). Foi encontrado um aumento significativo da expressão dessas células tanto no grupo de animais que foi exposto intraútero somente glifosato em todas as áreas cerebrais estudadas, quanto no grupo em que as mães receberam glifosato suplementado com ácido fólico, comparados ao grupo controle. Dessa forma, o ácido fólico não foi capaz de reverter o aumento de células microgliais provocado pelo glifosato.

Figura 6 - Presença de microglía nas áreas cerebrais estudadas (% de área)



(A) cerebelo; (B) córtex pré-frontal; (C) hipocampo - CA1 e (D) hipocampo - giro denteado. Os dados foram analisados utilizando ANOVA seguidos do teste post hoc de Tukey. As barras são médias ± SEM. \*p< 0,05 comparado ao grupo controle. Cerebelo: CONTROL (n=20), GLIF0,3 (n=23), GLIF-ACFOL (n= 20). CPF: CONTROL (n=20), GLIF0,3 (n=21), GLIF-ACFOL (n= 20). Hipocampo – CA1: CONTROL (n=7), GLIF0,3 (n=8), GLIF-ACFOL (n= 8). Hipocampo – giro denteado: CONTROL (n=6), GLIF0,3 (n=8), GLIF-ACFOL (n= 6).

Fonte: Elaborada pelo autor.

## 4. DISCUSSÃO

Os nossos resultados demonstram que a exposição pré-natal do glifosato em camundongos altera o comportamento de camundongos, tornando-o mais ansioso e hiperativo, mas o ácido fólico reverteu esses comportamentos. Recentes estudos sugerem que a exposição no pré-natal a herbicidas à base de glifosato aumenta o comportamento ansioso nos animais expostos a este pesticida. (BALI; BA-MHAMED; BENNIS, 2017; DECHARTRES et al., 2019).

Aitbali e colaboradores (2017; 2018), observaram que a exposição subcrônica e crônica a herbicidas a base de glifosato induz um aumento de comportamentos do tipo ansioso, como encontramos em nosso estudo. No estudo de Shrestha e Singh (2013), no qual avalia a ação do ácido fólico sobre comprometimentos comportamentais causados pela exposição ao etanol, observou-se uma diminuição do comportamento ansioso nos filhotes que receberam o ácido fólico, assemelhando-se ao nosso estudo, em que observamos uma diminuição deste comportamento nos animais que receberam glifosato com a suplementação do ácido fólico.

O glifosato por meio intranasal induz estresse oxidativo a nível cerebral, que por sua vez, pode desencadear comprometimento a nível de hipocampo com interrupção das atividades de enzimas relacionadas aos sistemas colinérgicos e glutamatérgicos em áreas específicas do cérebro, responsáveis pelas alterações neurocomportamentais de diminuição da atividade locomotora, aumento do estado de ansiedade e comprometimento da memória de reconhecimento (GALLEGO, et al., 2020).

A suplementação com ácido fólico tem sido descrita na literatura como estratégia neuroprotetora, no modelo de hipóxia-isquemia neonatal que leva a hiperatividade, mostrando ser esta intervenção benéfica e eficiente (CARLETTI et al., 2016). Um outro estudo também sugeriu que a suplementação com ácido fólico resulta em melhora da memória aversiva e ansiedade em animais tratados diariamente, durante 23 dias com esta vitamina (CARLETTI et al., 2012). Estes trabalhos corroboram nossos resultados, onde o ácido fólico diminuiu o comportamento ansioso e hiperativo dos animais expostos ao glifosato.

Goodrich et al, (2018) concluiu que mães com alta ingestão de folato ( $>800\mu\text{g}/\text{dia}$ ) no primeiro trimestre relacionando com a exposição aumentada dos níveis poluentes atmosféricos, exceto o ozônio, possuem risco diminuído de ter crianças com transtorno do espectro autista, enquanto foi observado um risco aumentado de desenvolvimento do transtorno do espectro autista relacionado com o mesmo poluente entre mães com baixa ingestão de folato ( $\leq800\mu\text{g}/\text{dia}$ ).

Segundo Barua et al., (2014) filhotes de camundongos expostos a doses muito altas de ácido fólico exibiram aumento de vocalizações ultrassônicas, além de comportamentos semelhantes à ansiedade e hiperatividade mais exacerbados. Esses achados sugerem que, embora o ácido fólico desempenhe um papel significativo no desenvolvimento cerebral de mamíferos, pode haver uma perda de benefício com quantidades maiores de ácido fólico.

Os presentes resultados mostraram que houve uma diminuição significativa no número de cruzamentos no teste de campo aberto pelos animais que receberam ácido fólico associado ao glifosato quando comparado aos animais que receberam apenas o glifosato isoladamente, demonstrando a reversão nas alterações de comportamento hiperativo apresentadas pelos animais que receberam somente o glifosato. Corroborando esses resultados, no trabalho de Tessari e colaboradores (2006), o

glifosato causou alterações nos parâmetros comportamentais, diminuindo o número de cruzamento e tempo de permanência no centro do campo aberto em relação ao grupo controle, indicando que estes animais que receberam o glifosato tenderam a expor-se menos que o grupo controle.

Em um estudo realizado por Serpa (2017) também não foram observadas alterações de memória em abelhas submetidas a exposição ao glifosato. Em relação ao ácido fólico, foi observado no estudo de Frassetto (2016) que animais que receberam concentrações menores que 50mg/kg no período gestacional não apresentaram danos na memória, ambos estudos também corroboram nossos resultados.

De acordo com Alt Bali, et al., (2019) a exposição subcrônica e crônica ao herbicida a base de glifosato induziu inúmeras anormalidades cognitivas referentes a diferentes formas de memória provavelmente associada a uma inibição significativa da atividade da acetilcolinesterase e indução do estresse oxidativo, relacionada com a superóxido dismutase no cérebro de camundongos tratados após repetidas exposições.

Estudos *in vivo* demonstraram que as células microgliais fazem uma constante varredura no parênquima cerebral, realizando, assim, um monitoramento das condições de saúde e normalidade do sistema nervoso central (NIMMERJAHN et al., 2005). A micróglia, assim como os macrófagos periféricos, é a primeira linha de defesa frente a microrganismos ou lesões de diversas naturezas (STREIT et al., 2005). As células microgliais não apresentam uma via pré-determinada de resposta, e sim variável, que depende, dentre outros fatores, do tipo de estímulo desencadeador da resposta e do estado de ativação em que a micróglia se encontra no momento do dano (GORDON, 2003).

A IBA-1 é um marcador forte para a micróglia que pode ser utilizado no tecido processado rotineiramente de humanos e animais (AHMED et al., 2007). Em cultivo de células cerebrais, observou-se que a expressão de mRNA de Iba1 é específica da micróglia, sem evidências de ser expressa em astrócitos, neurônios ou oligodendrócitos (ITO et al., 1998).

Do ponto de vista funcional, atualmente sabe-se que a Iba1 é uma molécula essencial para a ativação da micróglia, sendo também responsável por regular a reorganização de citoesqueleto de actina, importante para eventos celulares que resulta em ativação da micróglia, como por exemplo, durante a proliferação, migração,

fagocitose e produção de agentes bioativos que poderão atuar sobre outros elementos celulares (IMAI E KOHSAKA, 2002).

Em nosso estudo observou-se um aumento significativo da micróglia em todos os grupos em comparação ao grupo controle, no córtex pré-frontal, hipocampo e cerebelo, demonstrando assim, que nos animais que receberam somente o glifosato foi observado um processo de neuroinflamação causado pelo contato com o glifosato no período de desenvolvimento fetal. Morgan et al., (2010) demonstrou um aumento de densidade de micróglia no córtex pré-frontal em pacientes autistas.

No estudo de Broersen que utilizou a ativação microglial por meio do lipopolissacárido, avaliou o efeito anti-inflamatório do ácido fólico nas células da micróglia, especificamente células BV2, que é uma linha celular imortalizada derivada de C57bl / 6 camundongos e acredita-se que se assemelhe muito à fisiologia da células da microglia in vitro (Henn et al., 2009). Desse modo, foi observado que o ácido fólico não causa quaisquer efeitos significativos na diminuição da expressão da micróglia induzida por LPS.

Um forte sinal de neuroinflamação é a ativação da microglia e a produção de citocinas e mediadores inflamatórios, que podem desencadear danos neuronais (DHEEN; KAUR; LING, 2007). Em relação ao aumento do percentual de micróglia nas áreas cerebrais avaliadas, o ácido fólico não foi capaz de reverter o aumento de células microgliais provocado pelo glifosato. Contudo, Lima, et al., (2020) que utilizou glifosato juntamente com o ácido fólico em anfíbios verificou que o ácido fólico pode reduzir o estresse oxidativo gerado pelo glifosato, assim, aliviando os efeitos deletérios causados por esse pesticida.

Estudos recentes confirmam a hipótese que o ácido fólico tem efeito neuroprotetor. Contudo, no nosso estudo ele não teve efeito sobre o aumento da expressão da microglia nos grupos estudados. Uma possível causa seria a suplementação de ácido fólico de forma isolada, pois o ácido fólico necessita de outras vitaminas como a piridoxina e a cobalamina para regular a produção de homocisteína no cérebro (UEHARA, ROSA, 2010). Concentrações elevadas de homocisteína no cérebro estão associadas com risco aumentado de doença e lesão cerebrovascular e neurotoxicidade (SCHDEY, 2004). Vários são os mecanismos propostos para explicar essa relação, tais como: prejuízo da vasodilatação endotélio-dependente, inibição da

enzima óxido nítrico sintetase, promoção da peroxidação lipídica, prejuízo do potencial antioxidativo celular, aumento da agregação plaquetária, inibição dos anticoagulantes naturais, ativação da apoptose neuronal e estresse oxidativo aumentado (SCHDEY, 2004).

Essa homocisteína elevada pode aumentar o estresse oxidativo no cérebro. O Estresse Oxidativo e o acúmulo de radicais livres estão relacionados com os distúrbios neurodegenerativos, uma vez que promovem peroxidação lipídica excessiva, resultando na degeneração neuronal (SCHDEY, 2004).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O ácido fólico reverteu alterações comportamentais de hiperatividade e de ansiedade em filhotes de camundongos causadas pela exposição materna ao glifosato no período gestacional, porém não possui ação sobre o aumento da expressão de células microgliais no cerebelo, córtex pré-frontal, giro denteado e CA1 do hipocampo.

Ressaltamos que este trabalho consiste em um estudo experimental, havendo necessidade de ensaios clínicos para comprovar estes efeitos do ácido fólico em seres humanos, bem como a necessidade de novos estudos para comprovar a ação benéfica do ácido fólico sobre os efeitos neurotóxicos causados pela exposição intraútero de glifosato e elucidar os mecanismos de ação envolvidos neste efeito neuroprotetor.

## REFERÊNCIAS

- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Animal Behaviour*, v. 21, n. 2, p. 205-235, 1973.
- BALI, Y.Y.; KAIKAI, N.; BA-M'HAMED, S.; BENNIS, M. Learning and memory impairments associated to acetylcholinesterase inhibition and oxidative stress following glyphosate based-herbicide exposure in mice. *Toxicology*, v. 415, n. 18–25, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.01.010>.
- BALI, Y.Y.; BA-M'HAMED, S.; NAJOUA ELHIDARB, N.; AHMED NAFISB, A.; SORAAC, N.; BENNIS, M. Glyphosate based- herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 67, p. 44–49, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2018.04.002>.
- BALI, Y.Y.; BA-M'HAMED, S.; BENNIS, M. Behavioral and immunohistochemical study of the effects of subchronic and chronic exposure to glyphosate in mice. *Frontiers*

in **Behavioral Neuroscience**, v. 11, n. 146, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00146>.

BARUA, S.; CHADMAN, K.K.; KUIZON, S.; BUENAVENTURA, D.; STAPLEY, N.W.; RUOCCHI F.; BEGUM, U.; GUARIGLIA, S.R.; BROWN, W.T.; JUNAID, M.A. Increasing maternal or post-weaning folic acid alters gene expression and moderately changes behavior in the offspring. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101674>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Programa Nacional de Suplementação de Ferro: manual de condutas gerais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 24 p.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Atenção ao pré-natal de baixo risco [recurso eletrônico]**. 1. ed. rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 318 p.

CARLETTI, J.V.; DENIZ, B.F.; ROJAS, J.J.; MIGUEL, P.M.; KOLLING, J.; SCHERER, E.B.; DE SOUZA WYSE, A.T.; NETTO, C.A.; PEREIRA, L.O. Folic acid can contribute to memory deficit and  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -atpase failure in the hippocampus of adolescent rats submitted to hypoxia-ischemia. **CNS & Neurologic Disorders Drug Targets**, v. 15, n. 1, p. 64-72, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871527315666151110125227>.

CARLETTI, J.V.; DENIZ, B.F.; ROJAS, J.J.; MIGUEL, P.M.; KOLLING, J.; SCHERER, E.B.; DE SOUZA WYSE, A.T.; NETTO, C.A.; PEREIRA, L.O. Folic acid prevents behavioral impairment and  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase inhibition caused by neonatal hypoxia-ischemia. **Neurochemical Research**, v. 37, n. 8, p. 1624-1630, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-012-0757-6>.

CATTANI, D.; CESCONETTO, P.A.; TAVARESA, M.K.; PARISOTTO, E.B.; OLIVEIRA, P.A.; RIEGA, C.E.H.; LEITED, M.C.; PREDIGER, R.D.S.; WENDT, N.C.; RAZZERA, G.; FILHO, D.W.; ZAMONERA, A. Developmental exposure to glyphosate-based herbicide and depressive-like behavior in adult offspring: Implication of glutamate excitotoxicity and oxidative stress. **Toxicology**, v. 387, p.67-80, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.001>.

COSTA, L. G. Neurotoxicity of pesticides: a brief review. **Frontiers in Bioscience**, v. 13, n. 13, 2008. **Frontiers in Bioscience**. DOI <http://dx.doi.org/10.2741/2758>.

COUTINHO, C.F.B.; MAZO, L.H. Complexos metálicos com o herbicida glifosato: revisão. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1038–1045, 2005.

DECHARTRES, J.; PAWLUSKI, J.L.; GUEGUEN M.M.; JABLAOUI, A.; MAGUIN, E.; RHIMI, M.; CHARLIER, T.D.; Glyphosate and glyphosate-based herbicide exposure during the peripartum period affects maternal brain plasticity, maternal behaviour and

- microbiome. **Journal of Neuroendocrinology**, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12731>.
- DHEEN, S.T.; KAUR, C.; LING, E.A. Microglial activation and its implications in the brain diseases. **Current Medical Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 1189-1197, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2174/092986707780597961>.
- DISABATO, D. J.; QUAN, N.; GODBOUT, J. P. Neuroinflammation: the devil is in the details. **Journal of Neurochemistry**, v. 139, p.136-153, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jnc.13607>.
- DURGA, J.; VERHOEF, P.; ANTEUNIS, L.J.C.; SCHOUTEN, E.; KOK, F.J. Effects of folic acid supplementation on hearing in older adults. **Annals of Internal Medicine**, n. 146, v. 1, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00003>.
- ERHUNMWUNSE, N.O.; EKAYE, S.A.; AINERUA, M.O.; EWERE, E. Histopathological changes in the brain tissue of Africa catfish exposure to glyphosate herbicide. **Journal of Applied Science Environmental Management**. v. 18, n. 2, p. 275-280, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/jasem.v18i2.19>.
- FEKETE, K.; BERTI, C.; CETIN, I.; HERMOSO, M.; KOLETZKO, B. V.; DECSI, T. Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters. **Maternal and Child Nutrition**, v. 6, n.2, p. 23–38, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00261>.
- GALLEGOS, C. E.; BARTOS, M.; BRAS, C.; GUMILAR, F.; ANTONELLI, M. C.; MINETTI, A. Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. **Neurotoxicology**, v. 53, p. 20-28, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.015>.
- GALLEGOS, C.E.; BARTOS, M.; GUMILAR, F.; RAISMAN-VOZARI, R.; MINETTI, A.; BAIER, C.J. Intranasal glyphosate-based herbicide administration alters the redox balance and the cholinergic system in the mouse brain. **Neurotoxicology**, v. 77, p. 205-215, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.01.007>
- GOODRICH, A.J.; VOLK, H.E.; TANCREDI, D.J.; MCCONNELL, R.; LURMANN, F.W.; HANSEN, R.L.; SCHMIDT, R.J. Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. **Autism Research**, v. 11, n. 1, p. 69-80, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.1885>
- KAMEL, F.; HOPPIN, J. A. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. **Environmental Health Perspectives**, v. 112, n. 9, p. 950-958, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.7135>.
- KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nature Immunology**, v. 11, n. 5, p. 373-384, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1863>.

- LEE, W. J.; ALAVANJA, M.C.R. HOPPIN, J. A.; RUSIECKI, J. A.; KAMEL, F.; BLAIR, A.; SANDLER, D. P. Mortality among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the agricultural health study. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 4, p. 528-534, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9662>.
- LEE, Y. B.; NAGAI, A.; KIM, S. U. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. **Journal of Neuroscience Research**, v. 69, n. 1, p. 94-103, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.102>.
- LI, B.; ARIME, Y.; HALL, F.S; UHL, G.R; SORA, I. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knockout mice. **European Journal of Pharmacology**. v. 25, n. 628, p. 104–107, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.11.036>.
- LIMA, I.B.; MACHADO, J.R.; MACHADO, J.F.F.; RIVAROLI, L. Effect of exposure to glyphosate based herbicide – roundup original® - and nutritional therapy with folic acid and selenium on cardiac histogenesis of bullfrog (*lithobates catesbeianus*, shaw - 1802). **Acta Ambiental Catarinense**, vol. 17, n. 01, p. 63-75, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.24021/raac.v17i1.5336>.
- MARQUILÁ, P.A.; KUROYANAGI, F.L.; FOSS, M, S.; DOBRE, N.R.; SOUZA, D.N.; LIMA, E. Principais fatores da baixa adesão ao uso do ácido fólico. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 2, p. 141-148. 2014. DOI: <https://doi.org/10.17921/2447-8938.2014v16n2p%25p>.
- MYERS, J. P.; ANTONIOU, M. N.; BLUMBERG, B.; CARROLL, L.; COLBORN, T.; EVERETT, L. G.; HANSEN, M.; LANDRIGAN, P. J.; LANPHEAR, B. P.; MESNAGE, R. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. **Environmental Health**, v. 15, n. 1, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-016-0117-0>.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Diretriz: Suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em gestantes não anêmicas.** Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2013.
- RADYUSHKIN, K. et al. Neuroligin-3-deficient mice: model of a monogenic heritable form of autism with an olfactory deficit. **Genes Brain Behaviour**, v. 8, n. 4, p. 416–425. 2009. DOI: <10.1111/j.1601-183X.2009.00487>.
- SANTOS, L.M.P.; PEREIRA, M.Z. Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural. **Cadernos de Saúde Pública**, v.23, n. 1, p. 17-24, 2007.
- SERPA, D. C. **Toxicidade do herbicida glifosato para abelhas africanizadas.** 2017. 45f. (Curso de bacharelado em Zootecnia) - Universidade Federal de São João Del Rei, Minas Gerais, 2017.

SHRESTHA, U.; SINGH, M. Effect of folic acid in prenatal alcohol induced behavioral impairment in Swiss albino mice. **Annals of Neurosciences**, v. 20, n. 4, p. 134-138, 2013. DOI 10.5214/ans.0972.7531.200403

TAGLIARI, B. et al. Hyperhomocysteinemia increases damage on brain slices exposed to in vitro model of oxygen and glucose deprivation: prevention by folic acid. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 24, n. 4, p.285-291, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2006.01.002>.

TESSARI, C. S. **Efeito da exposição sub-crônica de camundongos BALB/c ao herbicida Glifosato-Biocarb sobre a resposta imune humoral e o comportamento.** 2006. 70f. (Mestrado Acadêmico em Neurociências) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2006.

TREIT, D.; PINEL, J.P.J.; FIBIGER, H.C. Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 15, n. 4, p.619-626, 1981. DOI: [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90219-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90219-7).

VANNUCHI, H.; MONTEIRO, T.H. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes ácido fólico. **Série de Publicações ILSI Brasil**, v. 10, p. 3-20, 2010.



# CAPÍTULO IV

## REPERCUSSÕES SISTÊMICAS DA EXPOSIÇÃO AO DDT

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-4

Joana Alves Carneiro<sup>1</sup>  
Ednardo Ramos de Meneses<sup>1</sup>  
Marcus Fábio Tavares de Abreu<sup>1</sup>  
Gabriella Fidelis de Sá<sup>1</sup>  
João Victor Araújo Silva<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

<sup>2</sup>Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual - UECE

### RESUMO

O diclorodifeniltricloroetano (1,1,1-tricloro-2,2-bis[4-clorofenil] etano ou DDT) consiste em uma substância com propriedades inseticidas empregada, desde o século XX, no combate a artrópodes de interesse aos setores agropecuário e de saúde. Apesar de sua utilidade no controle de pragas que ocasionam prejuízos à economia e na profilaxia de doenças transmitidas por artrópodes vetores de doenças, a exposição ao DDT pode determinar inúmeros efeitos adversos ao organismo humano, devido às suas propriedades químicas lipofílicas que favorecem ampla absorção e lenta biotransformação e eliminação. O presente estudo teve como objetivo trazer à compreensão aspectos acerca das repercussões sistêmicas da intoxicação por DDT, com base em aspectos etiológicos, epidemiológicos e físico-químicos. Para tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e LILACS para a seleção de artigos pertinentes à temática. Constatou-se que as repercussões sistêmicas da intoxicação por DDT incluem acometimento do sistema nervoso central, cardiovascular, endócrino, bem como dos músculos esqueléticos, além do risco aumentado ao desenvolvimento de doenças, a exemplo do câncer. Diante disso, torna-se evidente a necessidade da implementação de estratégias alternativas à utilização do DDT, que apresentem menor potencial tóxico e nocivo ao ser humano.

**Palavras-chave:** DDT. Intoxicação. Efeito tóxico. Organoclorados.

## 1. INTRODUÇÃO

O diclorodifeniltricloroetano (1,1,1-tricloro-2,2-bis[4-clorofenil] etano ou DDT) é uma substância derivada do difenil etano e pertencente ao grupo dos praguicidas organoclorados, ao lado de outras substâncias como DDD, DDE e metoxicloro). O DDT é largamente conhecido em todo o planeta, sendo empregado há décadas como inseticida, notadamente durante o século XX. Suas propriedades inseticidas foram descobertas em 1939, tendo sido usado, por exemplo, na prevenção do tifo em soldados. Posteriormente, foi utilizado, de maneira intensificada também na agropecuária e na profilaxia de doenças tropicais transmitidas por insetos vetores, especialmente devido a sua eficiência elevada e ao seu baixo custo. No período pós-guerra, o uso do DDT foi largamente ampliado, notadamente na agricultura em países como os Estados Unidos da América (EUA). Nesse contexto, estima-se que, em 1950, cada cidadão norte-americano tenha ingerido 0,28mg de DDT por dia em decorrência de sua presença nos alimentos (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002).

Apesar de na década de 1960 existir uma preocupação de que o diclorodifeniltricloroetano estivesse sendo responsável por afetar a reprodução de diversas espécies de animais, como aves e peixes, principalmente os representantes do topo da cadeia alimentar, a produção do DDT apresentou uma queda incipiente e restrita somente aos EUA. Paralelamente, no contexto global, algumas nações em desenvolvimento, como o Brasil, viviam a plena expansão de sua agricultura, o que alargou significativamente o uso desse inseticida por diversos anos, culminando em elevada produção nacional de alimentos nos anos 1970 (BEARD et al., 2006; D'AMATO; TORRES; MALM, 2002).

Todavia, em face da crescente preocupação com os efeitos tóxicos do DDT, alguns países iniciaram medidas restritivas quanto ao seu uso. Por exemplo, a Suécia foi a primeira nação a banir a utilização do DDT em 1970. No Brasil, as primeiras políticas foram realizadas em 1971, com limitações ao uso do diclorodifeniltricloroetano para combate de ectoparasitas em animais domésticos, e de pesticidas organoclorados para controles de pragas em pastagens, sendo ainda mantido o uso como repelente de uso tópico. Em face dos malefícios cada vez mais evidentes do DDT, o uso e a distribuição dos organoclorados com destino à agropecuária que o compõem foram proibidos no

Brasil em 1985, e em 1998 foi proibido seu uso em campanhas de saúde pública. Porém, somente em 2009, mediante a Lei nº 11.936, ficou proibida a fabricação, importação, manutenção em estoque, comercialização e o uso do DDT em todo território brasileiro (NÚÑEZ-GASTÉLUM et al., 2019; VASCONCELOS et al., 2020).

Embora o DDT atravesse facilmente o exoesqueleto dos artrópodes, sabe-se que ele é pouco absorvido pela pele humana, explicitando sua baixa toxicidade a nível tópico. Contudo, nota-se que a contaminação humana ocorre por exposição direta, mediante inalação, ou indireta, pela ingestão de alimentos contaminados com a substância. Notadamente quanto à contaminação por via alimentícia, percebe-se que isso é um grande infortúnio, haja vista que, como os organoclorados são lipossolúveis, possuem apreciável absorção tecidual, sendo facilmente absorvidos pelas vias digestiva e respiratória. Além disso, devido ao caráter lipofílico, o grupo dos organoclorados possui uma lenta metabolização e eliminação, o que favorece o fenômeno de bioacumulação na cadeia alimentar, sendo especialmente prejudicial a seres que estão no topo da cadeia alimentar, particularmente os seres humanos. No organismo, o DDT atua sobre o sistema nervoso central e pode ocasionar alterações comportamentais, distúrbios sensoriais, do equilíbrio, da atividade da musculatura involuntária e ainda depressão do centro respiratório em decorrência de sua ação direta na enzima acetilcolinesterase. Adicionalmente, um de seus metabólitos foi descrito como possível mimetizador de estrógenos, podendo acarretar efeitos hormonais ao ligarem-se a receptores específicos e induzirem efeitos estrógeno miméticos (BARBOSA et al., 2020).

Estudos já foram conduzidos para mensurar a relação entre a composição corporal e resíduos do agrotóxico DDT em leite materno humano tendo sido encontrados resíduos de DDT em 100% das amostras analisadas, confirmado o acúmulo da substância no organismo e sua potencial disseminação (LUIZ; OLIVEIRA, 2018).

Tendo em vista a evidente relação entre o uso excessivo de diclorodifeniltricloroetano em larga escala e a gênese de repercussões atreladas a isso, o objetivo dessa pesquisa bibliográfica foi realizar um levantamento na literatura científica sobre os efeitos sistêmicos provocados pelo DDT no homem, assim como discutir os aspectos etiológicos, epidemiológicos, físico-químicos e seus riscos para a saúde humana.

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma pesquisa bibliográfica realizada por meio da busca de artigos científicos dentro do eixo temático em questão nas bases de dados LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde e MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*. Foram utilizados os seguintes descritores DeCS - Descritores em Ciências da Saúde e MeSH - *Medical Subject Headings*: “DDT”, “toxicidade”, “inseticidas organoclorados”, “agentes neurotóxicos”, “propriedades físicas e químicas”, além das palavras-chave “organoclorados”, “efeitos” e “intoxicação”. Os critérios de inclusão consistiram em artigos científicos originais e de revisão sobre o assunto, publicados em português, inglês e espanhol e disponíveis na íntegra, sem recorte temporal. Ademais, juntamente com os artigos científicos selecionados, livros-texto e trabalhos de conclusão de curso também embasaram a construção desta revisão narrativa.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. HISTÓRICO

O DDT pode ser considerado o primeiro inseticida sintético de uso abrangente no mundo. O seu efeito inseticida foi reconhecido em 1939, por parte de Paul Muller, durante a segunda guerra mundial, período no qual soldados utilizaram expressivamente a substância para se prevenir diante dos vetores da malária. A partir disso, em 1945, no período pós-guerra, o DDT começou a ser comercializado nos Estados Unidos da América (EUA), o que teve repercussões positivas no enfrentamento de doenças como a malária no país. Além disso, sua propagação provocou um grande impacto na agricultura dos EUA e da América Latina, tendo em vista o baixo custo do produto, sua eficácia e a sua persistência no ambiente, que demanda poucas aplicações para a geração de efeitos duradouros (BEARD et al., 2006; ROGAN, CHEN, 2005).

Contudo, estudos ecológicos realizados, notoriamente, entre as décadas de 1950 e de 1960, demonstraram que o uso do pesticida afetava a capacidade reprodutiva de diversos animais, como aves e peixes, gerando o processo de bioacumulação nas cadeias alimentares, o que é prejudicial concomitantemente para os consumidores de produtos tratados com DDT (BEARD et al., 2006; ROGAN, CHEN, 2005).

Logo, em virtude dos prejuízos à manutenção da vida animal e à saúde humana, vários países desenvolvidos, como os EUA, promoveram um maior controle do uso do inseticida a partir da década de 1970 (BEARD et al., 2006; NÚÑEZ-GASTÉLUM et al., 2019).

Todavia, em várias nações, notoriamente as subdesenvolvidas, a exemplo do México, o uso de tais organoclorados foi recorrente até a década de 2000. Nesse momento, a Convenção de Estocolmo, tratado internacional em vigor desde 2004, determinou a proibição da utilização do DDT na agricultura entre seus países signatários, restringindo sua comercialização e produção em numerosos países (NÚÑEZ-GASTÉLUM et al., 2019; ROGAN, CHEN, 2005).

No Brasil, na década de 1970, políticas de estímulo à agricultura instigaram a importação e a utilização de pesticidas na produção agrícola do País, contribuindo para a maior propagação do DDT no território nacional. Tal circunstância causou, por exemplo, contaminação de ovos de aves domésticas, formação de resíduos na carne e no leite de animais, poluição de reservas hídricas e, inclusive, dificuldades na exportação de produtos de origem animal para países que já possuíam políticas de controle diante do DDT. Devido a esse cenário, o uso e a distribuição dos pesticidas organoclorados foram proibidos no Brasil em 1985 (FLORES et al., 2004; D'AMATO; TORRES; MALM, 2002).

Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) defende a utilização do DDT apenas como forma de combate à propagação de mosquitos vetores da malária e de outras doenças associadas a artrópodes (GUIMARÃES et al., 2007).

### 3.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

O diclorodifeniltricloroetano (DDT) consiste no produto 1,1'-(2,2,2-tricloroetilideno) bis[4-clorobenzeno]), ou 1,1,1-tricloro-2,2-bis-(p-clorofenil) etano. O inseticida DDT é composto de forma geral por isômeros com fórmula mínima C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>5</sub>, os quais correspondem a substâncias sólidas, brancas e inodoras, assim como por impurezas. O ponto de fusão de um dos isômeros de maior proporção utilizado na composição do DDT, o p,p'-DDT, é 109 °C. Além disso, o DDT possui hidrossolubilidade significativamente baixa, cerca de 1µg/L, e elevada lipossolubilidade (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002; WHO, 1989).

No que concerne à degradação biológica, ao perder uma molécula de HCl, o p.p'-DDT forma o metabólito 2,2-bis-p-clorofenil-1,1-dicloroetileno, conhecido como DDE, o qual é mais resistente às degradações em comparação ao DDT. Em decorrência desse poder cumulativo, ele possui a função de atuar como indicador do grau de exposição dos seres vivos ao DDT. Outros produtos gerados são o DDD, DDMU, DDMS, DDNU, DDOH e DDA, este último não é lipossolúvel, sendo eliminado pela urina dos seres vivos (WU et al., 2019; COSTA, 2015; WHO, 1989).

### 3.3. BIOACUMULAÇÃO E BIOMAGNIFICAÇÃO

A bioacumulação consiste na capacidade cumulativa de uma substância no corpo por meio de sua ingestão. Por sua vez, a biomagnificação ou magnificação trófica, ocorre quando, nos processos que envolvem a cadeia alimentar, um organismo contaminado é ingerido por outro, o que ocasiona o acúmulo do composto neste último nível trófico. Diante disso, os níveis superiores da cadeia trófica, onde os seres humanos ocupam o topo, tendem a apresentar uma concentração maior de DDT, no corpo do que os níveis tróficos inferiores, embora seja pertinente levar em consideração, de forma associada, o hábito alimentar correspondente (BACHMANN et al., 2014; NFON et al., 2008).

Ademais, devido à lipossolubilidade do DDT e dos seus metabólitos, eles são absorvidos por partículas orgânicas de sedimentos, onde podem persistir por tempo prolongado após sua sedimentação no fundo dos ambientes aquáticos. Nesses meios podem acumular-se em diversos organismos, sobretudo em decorrência de sua dissolução em gorduras corporais. Portanto, amplos estudos têm sido executados a fim de avaliar a contaminação em ecossistemas aquáticos (MARZIALI et al., 2017; MANSOURI et al., 2016).

Sob essa ótica, pode-se exemplificar um estudo conduzido por PANSERI et al. (2019), que demonstrou a distribuição de organoclorados, como o DDT, em espécies de peixes de diferentes locais e com comportamentos e hábitos distintos. Os resultados demonstraram, inclusive, a imprescindibilidade de um plano de monitoramento capaz de proporcionar segurança alimentar, tendo em vista que esses peixes representavam uma fonte de exposição para os humanos, bem como um plano capaz de conter outras implicações para o ecossistema aquático.

Outro aspecto importante a se considerar é a possibilidade de contaminação por DDT em carnes bovina, carnes de aves, frutas, legumes, arroz, grãos. Nos mamíferos, encontra-se também metabólitos no leite materno, visto que o leite tem uma quantidade significativa de gordura, o que resulta em risco para mamíferos jovens, pois são mais suscetíveis aos danos provenientes desses compostos (FITZGERALD et al., 1995).

Nesse contexto, por intermédio de estudos toxicológicos, Marien e LaFlamme (1995) recomendam uma concentração máxima de ingestão tolerável de DDT, sobretudo para a proteção de grupos mais sensíveis, a exemplo de neonatos e lactentes, de 0,005mg/kg/dia.

### 3.4. RISCOS DO DDT PARA A SAÚDE HUMANA

A contaminação humana pelo DDT pode ocorrer a partir da inalação dessa substância, cuja incidência está mais associada à exposição ocupacional direta por parte de agricultores, mas também pode advir da ingestão de alimentos, solo e água contaminados com esse organoclorado, assim como com outros pesticidas. Por se tratar de um composto altamente lipossolúvel, afora inodoro e insípido, como já pontuado, atravessa prontamente as membranas e é facilmente absorvido nos tratos respiratório e gastrointestinal (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002).

Os efeitos mais bem descritos na literatura inerentes à intoxicação pelo DDT e por seu metabólito diclorodifenildicloroetileno (DDE) envolvem o comprometimento do sistema nervoso central (SNC). A base fisiopatológica para tal fato está na despolarização neuronal prolongada induzida por esse pesticida, a qual é justificada pelo retardo do fechamento dos canais iônicos de sódio dependentes de voltagem, somado ao bloqueio dos canais de potássio e a uma disfunção da enzima ATPase responsável pelo controle do fluxo iônico através da membrana neuronal (HARADA et al., 2016). É descrita também a inibição do transporte e da mobilização de cálcio para as células nervosas, bem como a sensibilização dos receptores de rianodina no músculo esquelético, o que pode gerar, nos indivíduos expostos ao pesticida em questão, danos musculares a longo prazo (TRUONG; CHEREDNICHENKO; PESSAH, 2019; MEIJER et al., 2014).

Como resultado líquido das alterações citadas, observa-se um estado de excitação aumentada do SNC, que pode ser manifestado por hiperexcitabilidade,

tremores, convulsões, paralisia e, em casos mais graves, morte. Os achados mais substanciais estão presentes em quadros agudos de intoxicação, sobre os quais podem sobrevir, mais tarde, parestesias na região oral e em membros inferiores, hipersensibilidade a estímulos externos sonoros, visuais e táteis, cefaleias, vertigem e ataxia (D'AMATO; TORRES; MALM, 2002; COSTA, 2015). Alguns estudos têm associado a exposição ao DDT a disfunções neurocomportamentais e déficits cognitivos, sobretudo em idosos, bem como foram encontrados níveis circulantes aumentados de organoclorados em pacientes com doença de Alzheimer, obtendo-se uma razão de chance que sugere correlação entre as duas variáveis (KIM et al., 2015; RICHARDSON et al., 2014). Ademais, devido à desregulação no fluxo de cálcio muscular e no receptor de rianodina, miopatias podem incidir tarde nos pacientes contaminados pelo DDT (TRUONG; CHEREDNICHENKO; PESSAH, 2019).

Acometimentos cardiovasculares decorrentes da exposição a esse inseticida, como hipertensão e hipertrofia cardíaca, são citados em estudos laboratoriais com camundongos e em ensaios epidemiológicos de campo, muito embora não se tenha uma noção exata dos mecanismos fisiopatológicos precisamente envolvidos na etiologia desses achados (LA MERRIL et al., 2016; MURRAY et al., 2018). Truong e colaboradores (2020) sugerem o envolvimento do receptor de rianodina do tipo 2 (RYR2) na gênese dessas repercussões sistêmicas, cujo princípio se assemelha ao que foi aludido para o músculo esquelético. De acordo com essa vertente, essa desregulação atua diretamente favorecendo o estado hipertensivo e indiretamente suscetabilizando o paciente a agentes desencadeadores de sobrecarga miocárdica, como exercício e estresse, que podem comprometer o estado cardíaco funcional normal com o tempo.

Outro efeito importante associado ao DDT e seus metabólitos é o potencial de desregulação endócrina que possuem, o qual se baseia no mimetismo e/ou na interferência que apresentam em relação a hormônios estrogênicos ou andrógenos. Enquanto o metabólito *o,p'*-DDT apresenta atividade estrogênica, o *p,p'*-DDE é um antagonista do receptor de andrógenos. Tal caracterização propedêutica clássica introduzida por Bryan e colaboradores (1989) e citada por D'Amato et al (2002) permitiu a síntese de trabalhos posteriores que buscaram associar esse fato com possíveis repercussões patológicas para animais e humanos. Verificou-se, então, a partir de seguimentos prospectivos laboratoriais, uma possível associação entre a exposição ao

DDT no útero e na infância e o desenvolvimento de câncer de mama na idade adulta, especialmente o tipo positivo para receptor de estrogênio, muito em função da interação estabelecida entre metabólitos do pesticida e essa classe de moléculas celulares constitutivas (COHN et al., 2015; COHN et al., 2007).

Muitos artigos também têm sido publicados alocando o DDT, seus metabólitos e demais organoclorados como preditores do desenvolvimento de outros tipos de neoplasias, notadamente, de fígado e de pâncreas. Embora os alicerces teóricos para tais associações estejam concebidos principalmente por estudos de cunho empírico em camundongos – nos quais se observa aumento do peso do fígado, hipertrofia hepatocelular e indução de enzimas microssomais semelhante ao fenobarbital que favorecem o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, e, na outra vertente, modulação da ativação do oncogene k-ras, que suscetibiliza o paciente a um maior risco de câncer de pâncreas – ainda faltam pesquisas epidemiológicas prospectivas e retrospectivas com amostras robustas e resultados contundentes, ou até mesmo ensaios de caso-controle sofisticados e reproduzíveis, que comprovem estatisticamente a associação entre o pesticida e tais neoplasias (ESKENAZI et al., 2009; HARADA et al., 2016).

É importante pontuar que o cenário supracitado se aplica a uma grande variedade de outros distúrbios potencialmente relacionados à exposição demasiada ao DDT, os quais são investigados principalmente a partir de análises laboratoriais em murinos e estudos epidemiológicos de campo em determinadas localidades. Dentre esses, pode-se citar: risco aumentado ao desenvolvimento de diabetes e obesidade, disruptão em hormônios tireoidianos – correlações essas com resultados mais sólidos –, puberdade precoce e alterações na fertilidade feminina e masculina, muitos desses em nível de evidência moderada (TANG et al., 2014; LA MERRIL et al., 2020; ESKENAZI et al., 2009). Há também uma série de outros estudos buscando investigar amiúde possíveis impactos do DDT e de seus metabólitos tanto para conceitos quanto para recém-nascidos, cuja exposição pode ocorrer pela placenta e pela lactação, respectivamente, como nascimento prematuro, perda fetal e distúrbios em órgãos reprodutores masculinos. Muitas dessas pesquisas, entretanto, apresentam resultados conflitantes que não permitem, por ora, a obtenção de resultados peremptórios (ESKENAZI et al., 2009).

Há, destarte, a necessidade tanto de mais publicações que depreendam fundamentações biológicas aos achados encontrados em modelos *in vitro* e *in vivo* para o organismo humano especificamente, como também mais estudos que denotem uma abordagem epidemiológica que ateste, na prática, o fomento do diclorodifenilcloroetano e de seus derivados nas repercussões patológicas supracitadas.

Dadas as repercussões adversas suscitadas pela intoxicação com o organoclorado em questão, algumas estratégias alternativas vêm sendo implementadas, sobretudo com o escopo de asseverar o permanente combate ao vetor da malária e a outras pragas. Há, por conseguinte, o uso de inseticidas alternativos, a exemplo de clorfenapir e indoxacarbe, para pulverização residual de interiores e a utilização de mosquiteiros tratados com inseticidas piretroides com esse fito. Outros métodos não-químicos também podem ser empregados, como a utilização de peixes larvívoros que impedem o desenvolvimento dos vetores em corpos d'água e o emprego de grupos de bactérias e fungos larvicidas microbianos, que atuam interrompendo o desenvolvimento dos insetos por amensalismo (VAN DEN BERG, 2009).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intoxicação por DDT pode acarretar diversas complicações à função de órgãos e sistemas do corpo humano, a exemplo do coração e do sistema nervoso central, e influenciar a gênese de doenças, como diabetes e câncer, comprometendo, de forma sistêmica, a saúde dos indivíduos expostos a quantidades exacerbadas desse composto químico. Embora muitos efeitos deletérios da intoxicação por DDT já tenham sido descritos, faz-se necessária a realização de mais estudos com o fito de ampliar o entendimento acerca das repercussões sistêmicas dessa forma de intoxicação, bem como dos mecanismos fisiopatológicos nelas implicados. Ademais, apesar de entidades internacionais de saúde, como a OMS, permitirem a utilização do DDT como forma de combate à propagação de artrópodes vetores de doenças infecciosas, torna-se imprescindível o desenvolvimento e a implementação de substâncias alternativas para o controle e a erradicação desses animais, as quais possuam menor potencial tóxico e nocivo ao bem-estar humano.

## REFERÊNCIAS

- BACHMAN, Melannie J.; KELLER, Jennifer M.; WEST, Kristi L.; JENSEN, Brenda A. Persistent organic pollutant concentrations in blubber of 16 species of cetaceans stranded in the Pacific Islands from 1997 through 2011. **Science of the Total Environment**, v. 488-489, p. 115-123, ago. 2014
- BARBOSA, Rodrigo Santos et al. As possíveis consequências da exposição a agrotóxicos: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v.9, n.11, p. e45191110219-e45191110219, 2020.
- BEARD, John et al. DDT e saúde humana. **Ciência do Meio Ambiente Total**, v. 355, n. 1-3, pág. 78-89, 2006.
- BRYAN, T. E.; GILDERSLEEVE, R. P.; WIARD, R. P. Exposure of Japanese quail embryos to o, p'-DDT has long-term effects on reproductive behaviors, hematology, and feather morphology. **Teratology**, v. 39, n. 6, p. 525-535, 1989.
- COHN, Barbara A. et al. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 10, p. 1406-1414, 2007.
- COHN, Barbara A. et al. DDT exposure in utero and breast cancer. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 8, p. 2865-2872, 2015.
- COSTA, Lucio G. The neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. **Handbook Of Clinical Neurology**, p. 135-148, 2015.
- D'AMATO, Claudio; TORRES, João PM; MALM, Olaf. DDT (dicloro difenil tricloroetano): toxicidade e contaminação ambiental-uma revisão. **Química Nova**, v. 25, n. 6a, p. 995-1002, 2002.
- ESKENAZI, Brenda et al. The Pine River statement: human health consequences of DDT use. **Environmental health perspectives**, v. 117, n. 9, p. 1359-1367, 2009.
- FITZGERALD E.F., HWANG S.A, BRIX K.A., et al. Fish PCB concentrations and consumption patterns among Mohawk women at Akwesasne. **Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology**, v. 5(1), p. 1-19, 1995.
- FLORES, Araceli Verônica et al. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, p. 111-124, 2004.
- GUIMARÃES, Raphael Mendonça; ASMUS, Carmen Ildes Rodrigues Fróes; MEYER, Armando. Reintrodução do DDT para o controle da malária: o debate custo-benefício para a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 2835-2844, 2007.
- HARADA, Takanori et al. Toxicity and carcinogenicity of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT). **Toxicological Research**, v. 32, n. 1, p. 21-33, 2016.

- KIM, Ki-Su et al. Associations between organochlorine pesticides and cognition in US elders: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2002. **Environment International**, v. 75, p. 87-92, 2015.
- LA MERRILL, Michele A. et al. Association between maternal exposure to the pesticide dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and risk of obesity in middle age. **International Journal of Obesity**, v. 44, n. 8, p. 1723-1732, 2020.
- LA MERRILL, Michele A. et al. Perinatal DDT exposure induces hypertension and cardiac hypertrophy in adult mice. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 11, p. 1722-1727, 2016.
- LUIZ, Marina Padovan; DE OLIVEIRA, Julicristie Machado. Relação entre a composição corporal e resíduos do agrotóxico DDT em leite humano de mulheres atendidas no hospital da mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti-centro de atenção integral à saúde da mulher, CAISM/UNICAMP. **Revista dos Trabalhos de Iniciação Científica da UNICAMP**, n. 26, 2018.
- MANSOURI, Ahlem; CREGUT, Mickael; ABBES, Chiraz; DURAND, Marie-Jose; LANDOULSI, Ahmed; THOUAND, Gerald. The Environmental Issues of DDT Pollution and Bioremediation: a multidisciplinary review. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 181, n. 1, p. 309-339, 3 set. 2016.
- MARIËN, K.; LAFLAME, D. M.; Determination of a tolerable daily intake of DDT for consumers of DDT contaminated fish from the lower Yakima River, Washington. **Risk Analysis**, v- 15, p. 709, 1995.
- MARZIALI, L.; ROSIGNOLI, F.; DRAGO, A.; PASCARIELLO, S.; VALSECCHI, L.; ROSSARO, B.; GUZZELLA, L. Toxicity risk assessment of mercury, DDT and arsenic legacy pollution in sediments: a triad approach under low concentration conditions. **Science of the Total Environment**, v. 593-594, p. 809-821, set. 2017.
- MEIJER, Marieke et al. Inhibition of voltage-gated calcium channels as common mode of action for (mixtures of) distinct classes of insecticides. **Toxicological Sciences**, v. 141, n. 1, p. 103-111, 2014.
- MURRAY, Jennifer et al. Exposure to DDT and hypertensive disorders of pregnancy among South African women from an indoor residual spraying region: The VHEMBE study. **Environmental Research**, v. 162, p. 49-54, 2018.
- NFON, Erick; COUSINS, Ian T.; BROMAN, Dag. Biomagnification of organic pollutants in benthic and pelagic marine food chains from the Baltic Sea. **Science of the Total Environment**, v. 397, n. 1-3, p. 190-204, jul. 2008.
- NÚÑEZ-GASTÉLUM, José A. et al. Study of organochlorine pesticides and heavy metals in soils of the Juarez valley: an important agricultural region between Mexico and the USA. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 36, p. 36401-36409, 2019.

PANSERI, Sara; CHIESA, Luca; GHISLENI, Gabriele; MARANO, Giuseppe; BORACCHI, Patrizia; RANGHIERI, Valerio; MALANDRA, Renato M.; ROCCABIANCA, Paola; TECILLA, Marco. Persistent organic pollutants in fish: biomonitoring and cocktail effect with implications for food safety. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 36, n. 4, p. 601-611, 12 mar. 2019.

RICHARDSON, Jason R. et al. Elevated serum pesticide levels and risk for Alzheimer disease. **JAMA Neurology**, v. 71, n. 3, p. 284-290, 2014.

ROGAN, Walter J.; CHEN, Aimin. Health risks and benefits of bis (4-chlorophenyl)-1, 1, 1-trichloroethane (DDT). **The Lancet**, v. 366, n. 9487, p. 763-773, 2005.

TANG, Mengling et al. Exposure to organochlorine pollutants and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p. e85556, 2014.

TRUONG, Kim M.; CHEREDNICHENKO, Gennady; PESSAH, Isaac N. Interactions of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with skeletal muscle ryanodine receptor type 1. **Toxicological Sciences**, v. 170, n. 2, p. 509-524, 2019.

TRUONG, Kim M.; FENG, Wei; PESSAH, Isaac N. Ryanodine Receptor Type 2: A Molecular Target for Dichlorodiphenyltrichloroethane-and Dichlorodiphenyldichloroethylene-Mediated Cardiotoxicity. **Toxicological Sciences**, v. 178, n. 1, p. 159-172, 2020.

VAN DEN BERG, Henk. Global status of DDT and its alternatives for use in vector control to prevent disease. **Environmental Health Perspectives**, v. 117, n. 11, p. 1656-1663, 2009.

VASCONCELLOS, Paula Renata Olegini et al. Condições da exposição a agrotóxicos de portadores da doença de Parkinson acompanhados no ambulatório de neurologia de um hospital universitário e a percepção da relação da exposição com o adoecimento. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 1084-1094, 2020.

WHO (World Health Organization); Environmental Health Criteria: **DDT and its Derivatives - Environmental Aspects**, Finland, 1989, vol. 83.

WU, Luyin; RU, Huijun; NI, Zhaojun; ZHANG, Xiaoxin; XIE, Huaxiao; YAO, Fan; ZHANG, He; LI, Yunfeng; ZHONG, Liqiao. Comparative thyroid disruption by o,p'-DDT and p,p'-DDE in zebrafish embryos/larvae. **Aquatic Toxicology**, v. 216, p. 105280, nov. 2019.

# CAPÍTULO V

## IMPACTOS, ALTERNATIVAS SUSTENTÁVEIS E AÇÕES DE VIGILÂNCIA NO CONTEXTO DA SAÚDE COLETIVA FRENTE AO USO INDISCRIMINADO DE AGROTÓXICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-5

Vinicio de Holanda Cabral <sup>1</sup>  
Amanda Kelly Pereira Carneiro <sup>2</sup>  
Pedro Diógenes Peixoto de Medeiros <sup>3</sup>  
Sarlene Gomes de Souza <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Enfermeira. Universidade Estadual do Ceará – UECE. Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

<sup>3</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

<sup>4</sup> Mestra em Educação. Programa de Pós-Graduação em Educação – UECE. Docente convidada do Curso de Graduação em Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE.

### RESUMO

Este estudo objetiva descrever e analisar as ações e estratégias sustentáveis no manejo agrícola, assim como, as vias de controle e monitoramento do uso indiscriminado de agrotóxicos e seus impactos no contexto da saúde pública brasileira presentes na literatura. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com pesquisa realizada em março e abril de 2021, nas bases de dados da BVS, MEDLINE, BDENF, PUBMED, LILACS e SCIELO, além do Portal de Periódicos da CAPES. Foram selecionados 8 artigos de 2016 a 2021 na literatura. Assim, evidenciou-se a predominância de artigos de revisão (62,5%) pertencentes principalmente ao campo da Saúde Coletiva. Ademais, destacou-se certa escassez de artigos acerca do tema. A partir da análise dessas publicações, verificou-se que a permissividade do governo brasileiro em relação ao uso de pesticidas tem sido responsável pelo uso descontrolado desses produtos, permitindo a propagação de inúmeras situações de risco para a população agricultora e para o meio ambiente. Além disso, verificou-se a insuficiente fiscalização das empresas pertencentes ao agronegócio, dificultando o desenvolvimento de resoluções acerca dos tipos de agrotóxicos e da quantidade autorizados. Por fim, os achados contribuem para reforçar a necessidade de reavaliação do Estado acerca do seu papel nas concessões dadas à comercialização de agrotóxicos e evidenciam a necessidade da implementação de políticas públicas eficazes nesse contexto, com a promoção de uma ação mais sustentável no meio agrícola brasileiro e de maior saúde para a população.

**Palavras-chave:** Saúde Pública. Agrotóxicos. Sustentabilidade. Vigilância em Saúde. Agroecologia.

## 1. INTRODUÇÃO

A atividade agrícola no Brasil é extremamente importante para os rendimentos financeiros do País. Em 2020, apenas o setor agrícola foi responsável por 18,5% do PIB brasileiro, tendo o agronegócio em conjunto atingido o valor recorde de 26,6% na participação do PIB nacional (CEPEA/ CNA, 2021). A despeito da relevância econômica desse ramo laboral, é válido destacar a importância da fiscalização, vigilância e monitoramento da ampla utilização de agrotóxicos no manejo ambiental, pois o uso indiscriminado deles vem, no decorrer do tempo, apresentando efeitos deletérios para a saúde de distintos segmentos das comunidades rurais, sobretudo os trabalhadores, assim como para o meio ambiente (OLIVEIRA-SILVA et al., 2001).

A intoxicação por agrotóxicos é considerada um sério problema de saúde pública, com destaque para as intoxicações agudas que acometem principalmente pessoas expostas em seu ambiente de trabalho (INCA, 2015). Essas intoxicações estão, em geral, associadas ao uso inadequado das substâncias, a alta toxicidade de certos produtos, a não utilização de EPIs, assim como a precariedade dos mecanismos de vigilância (OLIVEIRA-SILVA et al., 2001).

O número de intoxicações é, de forma alarmante, subnotificado no País. Bombardi (2015) identificou, ao longo de um mapeamento realizado por 11 anos, 62.000 intoxicações notificadas no período, o equivalente a 5.600 por ano. Apesar deste número preocupante, a Fiocruz ainda estima que, para cada intoxicação notificada, tenhamos 50 outras que não foram (BOMBARDI, 2015). Essa subnotificação pode estar associada à falta de capacitação profissional ou à escassez de recursos (HUNGARO et al., 2015).

De fato, os órgãos governamentais falham na promoção de um ambiente agrícola mais sustentável, na maior vigilância e na regulamentação do uso desses insumos. Ao invés disso, o Brasil parece ir na contramão mundial no que concerne à redução do uso de agrotóxicos, estimulando inclusive com incentivos fiscais o uso disseminado dessas substâncias e ampliando a gama de agrotóxicos permitidos no meio agrícola brasileiro (CUNHA; SOARES, 2020).

Os incentivos fiscais dados aos agrotóxicos, substâncias perigosas e danosas à saúde, impactam direta e indiretamente os recursos públicos empregados na saúde

pública brasileira, pois estimulam o seu uso. Em 2017, estes benefícios chegaram a quase 10 bilhões de reais, sendo que o ICMS foi o tributo responsável pelo maior montante desonerado em 2017 (63%), seguido do IPI (16%), as contribuições sociais PIS/PASEP e COFINS (16%) e o Imposto de Importação, com 5% (CUNHA; SOARES, 2020). Na última década, o mercado internacional de agrotóxicos cresceu 93% enquanto o mercado brasileiro cresceu 190% (ANVISA, 2012). Há oito anos o Brasil lidera o ranking mundial de consumo de agrotóxicos, no entanto, o governo brasileiro negligencia esse fato consistentemente (INCA, 2015).

Algumas tentativas de avanços nesse campo se deram com a criação, no ano 2000, da Vigilância em Saúde Ambiental (VSA) pelo Ministério da Saúde, que tem como um de seus objetivos a vigilância epidemiológica das doenças e agravos à saúde humana, associados a contaminantes ambientais, especialmente os relacionados com a exposição a agrotóxicos, amianto, mercúrio, benzeno e chumbo (BRASIL, 2017).

Apesar de ser complexa e desafiadora a tarefa de buscar alternativas mais sustentáveis, esta busca se faz urgente frente ao uso amplo e muitas vezes indiscriminado dessas substâncias tóxicas. Entre os desafios existentes para essa mudança de paradigma, podemos citar: a questão financeira, a habilidade laboral limitada para novas estratégias e a questão cultural, além da necessidade de maior suporte técnico para a implementação da Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos no território nacional (PIGNATI et al., 2017).

Com o rápido crescimento populacional global, há um aumento na demanda por alimentos, o que recai na necessidade de uma maior produtividade da agricultura, que se utiliza de agroquímicos para ampliar esse rendimento de produção. Contudo, o uso desses produtos não deve ser indiscriminado, dada a elevada toxicidade que alguns deles podem possuir para os trabalhadores rurais, que participarão da produção desses alimentos, e para os consumidores, que irão se alimentar dos resultados dessa agricultura baseada em diversos agrotóxicos (RODRIGUES et al, 2017).

Dessa forma, considerando a relevância primordial da mudança de paradigma, com uma maior inserção do conceito de sustentabilidade na atividade agrícola, consequentemente promovendo maior equilíbrio entre ação do homem, saúde ambiental e saúde humana, e procurando conhecer as diversas estratégias desenvolvidas no amplo território brasileiro que se adequem a essa proposta mais

sustentável, questiona-se: o que evidenciam os artigos científicos sobre as estratégias e ações para manejo agrícola sustentáveis, bem como, ações para controle do uso indiscriminado de agrotóxicos presentes no meio rural brasileiro?

O trabalho objetivou descrever e analisar os impactos do uso indiscriminado de agrotóxicos no contexto da saúde pública, bem como, ações e estratégias sustentáveis no manejo agrícola e as vias de controle e monitoramento presentes na literatura. Esse estudo irá contribuir para os profissionais que trabalham no campo e na saúde, gestores e para a população em geral, a partir do maior esclarecimento sobre o tema e do compartilhamento das experiências de adaptação na promoção de um ambiente mais saudável.

## 2. METODOLOGIA

O estudo em questão trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com caráter exploratório-descritivo, de abordagem qualitativa, que busca apresentar e discutir acerca de ações e estratégias que promovam maior sustentabilidade no meio agrícola brasileiro, além de alternativas ao uso indiscriminado de agrotóxicos e os impactos do uso indiscriminado no âmbito da Saúde Pública.

A pesquisa foi realizada em março de 2021, nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), do portal de periódicos da CAPES (por meio do acesso CAFé), MEDLINE, Science direct, PUBMED, LILACS e SCIELO. Foram utilizados descritores e linguagem natural de forma combinada com os operadores booleanos a partir dos termos e seus correlatos: (Agrochemicals or "Agricultural Chemicals") AND (access OR benefits OR importance OR relevance OR efficiency OR strategies OR instruments OR tools) AND (Health or "Public Health" or "Community Health" or "Sustainable Agriculture" or Agroecology ) AND Brazil e seus correspondentes em português.

Para essa busca, considerou-se a estratégia PICo que, segundo esclarece Araújo (2020), considera a população, ou o paciente ou o problema abordado (Population/Patient/Problem), o fenômeno de interesse (Interest) e o contexto (Context), se adequando à recuperação de publicações do tipo qualitativas (Quadro 1).

Quadro 1 – Estratégia PICo.

Acrônimo	Definição	Aplicação
P	Population/ Patient/ Problem	Agrotóxicos
I	Interest	Alternativas/ estratégias
Co	Context	Saúde Pública

Fonte: Autoria própria com base em Araújo (2020).

Os critérios de inclusão aplicados sobre os resultados foram: (1) texto está disponível em sua integralidade; (2) todas as categorias de artigo; (3) terem sido publicados nos últimos cinco anos; (4) escritos nos idiomas português, inglês ou espanhol e por fim, (5) estar diretamente relacionado ao objeto de estudo ora apresentado.

Dessa forma, por meio das nossas buscas foram encontrados 67 artigos, aos quais se seguiu aplicação dos critérios de inclusão, assim, foi possível incluir 8 artigos. Para organizar e tabular os dados, foi utilizado um instrumento de coleta de dados, desenvolvido pelos autores. Seguiu-se, então, uma análise crítica das publicações, que foram examinadas, agrupadas por similaridade de conteúdo e comparadas, configurando-se três categorias temáticas, a serem desenvolvidas nos resultados: os impactos dos agrotóxicos na saúde humana, alternativas sustentáveis e por fim, vigilância e monitoramento em saúde.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após catalogação dos achados, foi possível categorizá-los a partir de aspectos metodológicos e campo de origem. Dos 8 artigos analisados, 5 (62,5%) realizaram revisão da literatura ou documental, 1(12,5%) tratava-se de estudo transversal, 1 (12,5%) de estudo ecológico e por fim, 1 (12,5%) consistiu em relato de experiência.

Com relação à área de conhecimento a qual eles pertencem, foi encontrada uma predominância no campo da Saúde Pública ou Coletiva, com 6 (75%) artigos presentes, além de 2 (25%) podendo ser encaixados no campo da Gestão em Saúde Ambiental e Sociedade, sendo estes extensamente multiprofissionais em sua construção.

É importante destacar que, apesar da notória importância do setor agrícola brasileiro e dos conhecidos malefícios do uso intensivo de agrotóxicos no manejo ambiental, poucos trabalhos foram encontrados a respeito do tema e mais escassos

foram os trabalhos publicados nos últimos 5 anos, revelando um certo silenciamento sobre esse assunto, além de poucos incentivos públicos ou privados. A despeito dessa escassez, revela-se o empenho de diversos profissionais em investigar a temática, buscando novas soluções para esse antigo impasse nos contextos ambientais e de saúde pública.

### 3.1. OS IMPACTOS DOS AGROTÓXICOS NA SAÚDE HUMANA

Os malefícios para a saúde humana e ambiental do uso intensivo e indiscriminado de agrotóxicos não é um tema recente na literatura, tendo sido já relatado e investigado em diversas partes do mundo há muitos anos (RIGOTTO et al, 2012). Apesar de a contaminação usual se dar através do contato direto com o fitossanitário, com o transporte desses elementos nas roupas e na própria pele, os agricultores e suas famílias também se colocam em risco por habitarem as regiões próximas aos espaços de cultivo a partir da contaminação da água por resíduos de agrotóxicos tanto pelas redes de distribuição quanto pelas reservas hídricas, que são as mesmas utilizadas para a irrigação da plantação. O ar também pode se constituir em outro meio de propagação desses compostos químicos, principalmente, nos períodos de pulverização aérea dos produtos (RIGOTTO et al, 2012).

No Brasil, Silvério et al (2020), que realizou um estudo com 1027 trabalhadores rurais, constatou um histórico de intoxicação e internação por agrotóxicos em municípios do sul do sul de Minas Gerais, sendo detectados índices de 2% de nefropatia, 15% de hepatopatia e 20% de intoxicação, os quais são números elevados, demonstrando o alto risco que tais trabalhadores possuem nas suas atividades laborais. Neste mesmo estudo, fora constatada, ainda, a necessidade de políticas públicas acerca da saúde dos trabalhadores rurais, uma vez que as áreas rurais observadas apresentaram uma elevada carência de serviços de saúde, que poderiam auxiliar tais trabalhadores nos casos de intoxicação.

Outra importante pesquisa, realizada por Brantsaeter e seus colaboradores (2015), avaliou 28.000 mulheres grávidas com os filhos nascidos entre 2002 e 2008 a fim de observar a relação entre a incidência de atopias e o consumo de alimentos cultivados com aplicação de defensivos agrícolas, tendo sido observado uma redução de 21% do risco de pré-eclâmpsia em mulheres que comeram vegetais orgânicos com frequência.

Ainda sobre os malefícios dos agrotóxicos, é importante destacar que muitas vezes os indivíduos não identificam adequadamente os casos de intoxicação por agrotóxicos, ou nem mesmo procuram assistência médica. Nesse sentido, Rigotto e seu grupo (2012), revelou que cerca de 292 (54% dos avaliados) pequenos agricultores não procuraram ajuda médica quando apresentavam algum sintoma característico de intoxicação e 232 (43,3%) deles concordaram que apresentaram essa atitude em algum momento da vida. Por outro lado, o quadro piora ao avaliar os efeitos a longo prazo, ainda mais desconhecidos pelo público e mais desafiadores para identificação no corpo. De fato, as consequências crônicas desse contato contínuo com pesticidas podem estar correlacionadas com o surgimento de cânceres, hepatopatias, doenças respiratórias, alterações neurológicas, entre outros.

Essa certa negligência com os cuidados a serem realizados com essas substâncias também foi relatado por Corcino e seus colegas (2019), que em seu estudo com 339 trabalhadores rurais dos municípios de Juazeiro-BA e Petrolina-PE verificou que, apesar desses profissionais conhecerem a importância do uso de equipamentos de proteção individual (EPIs), cerca de 40% deles não utilizaram ou fizeram uso de forma incompleta desses equipamentos. Entre os motivos que foram levantados para a não utilização dos EPIs foi principalmente o desconforto gerado no seu uso em decorrência da elevada temperatura da região.

No mesmo contexto, Corcino et al. (2019) identificou um percentual de 9,1% de trabalhadores que declararam ter sofrido intoxicação, mas apenas 6,2% procuraram atendimento especializado. No entanto, os mesmos autores apontaram que 74,6% já apresentaram algum dos sintomas relacionados à intoxicação no decorrer da vida, como dor de cabeça, irritação na pele, tontura, espirros e coceira intensa, que podem ter passado despercebido ou sido confundidos com alguma outra patologia, como uma virose. Assim, observa-se a necessidade de uma boa capacitação profissional para a detecção desses casos, além da promoção de mais ações que favoreçam a ampliação dos conhecimentos dos trabalhadores e da comunidade acerca da temática.

A despeito dos prejuízos, a partir dos dados da Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), o Brasil esteve entre os que mais intensificaram o uso de agrotóxicos: para cada hectare de área cultivada, a quantidade aplicada aumentou cerca de quatro vezes no período de 1991 a 2015 (MORAES, 2019).

Em relação ao contexto mundial, o Brasil tem avançado no crescimento da indústria de pesticidas, contrário às decisões de muitos outros países. Desse modo, os riscos imediatos para a população brasileira podem aumentar indefinidamente, além dos efeitos produzidos a longo prazo no organismo humano que não são totalmente conhecidos.

É importante salientar que o tipo de produto utilizado é selecionado atendendo, em especial, interesses financeiros, estando relacionada com o custo e o benefício das grandes empresas responsáveis por boa parte da produção nacional, as quais consideram principalmente os efeitos a curto prazo, ignorando os resultados em períodos posteriores (CASTRO et al, 2019). Dessa forma, percebe-se a importância da mediação do poder público em defesa da saúde ambiental e humana, a partir da implementação eficaz de políticas públicas e a promoção da vigilância ambiental e em saúde pública.

### 3.2. ALTERNATIVAS SUSTENTÁVEIS

Considerando os distintos efeitos danosos trazidos pelos agrotóxicos, diversas alternativas vêm sendo sugeridas e investigadas para substituir o uso indiscriminado destas substâncias na agricultura. Nesse sentido, merece destaque o campo da agroecologia, que se reflete no desenvolvimento interdisciplinar de saberes científico e prático, sendo caracterizada pela valorização dos conhecimentos das Ciências Agrárias, da Saúde, Humanas e Sociais, além dos saberes populares, e apresentando como princípios a solidariedade, sustentabilidade, preservação da biodiversidade, equidade, justiça social e ambiental, soberania e segurança alimentar e nutricional (INCA, 2019).

Nesse sentido, um bom exemplo vem sendo dado pela iniciativa conjunta da Embrapa Agrobiologia, da Empresa de Pesquisa Agropecuária do Estado do Rio de Janeiro (Pesagro-Rio) e da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), com a Fazendinha Agroecológica Km 47 (EMBRAPA, 2021). Esta constitui, atualmente, o principal local de pesquisa sobre o tema, com algumas práticas já sendo implementadas por agricultores e outras ainda restritas aos campos experimentais, envolvendo, dentre outros: estudos sobre a adaptação de cultivares ao sistema orgânico de produção, o desenvolvimento de substratos adequados para a produção de mudas, a adequação do uso de leguminosas para a adubação verde, a técnica de plantio direto em sistemas

orgânicos de produção de hortaliças e frutas, a cobertura viva do solo com leguminosas perenes em pomares e o manejo fitossanitário para controle de pragas e doenças (EMBRAPA, 2021).

Ainda sobre a agroecologia, o sistema de cultivo orgânico é uma alternativa promissora para o uso de pesticidas na agricultura. De fato, esse modo de produção está relacionado com o ciclo natural das plantações, o que permite o uso consciente dos recursos naturais e o aproveitamento de resíduos orgânicos, além da aplicação de predadores naturais das pragas destruidoras de plantações, evitando a aplicação de venenos.

Como mais uma opção de alternativas sustentáveis que podem ser usadas no lugar dos agroquímicos, Rodrigues et al (2017) explicitou uma forma de produção sustentável de alimentos, a qual tem como base a nanotecnologia, a qual permite o uso de sensores para monitoramento físico, químico ou propriedades e processos biológicos; o uso da ciência para controlar patógenos, aumentando a segurança alimentar e minimizando as perdas durante a produção agrícola. O mesmo estudo analisou também tecnologias de membrana e solvente para recuperação de recursos e tratamento térmico da água; materiais para entrega programada e direcionada de agroquímicos; materiais para monitoramento e melhoria da saúde animal. Com isso, verificou-se que a nanotecnologia pode se configurar numa forma de evitar o atual uso exacerbado de agrotóxicos, promovendo maior sustentabilidade, sem impactar negativamente sobre a produtividade agrícola.

A despeito dessas iniciativas, Arancibia (2013) destacou como o campo da engenharia genética deslocou o da engenharia agroecológica como solução tecnológica para fome e degradação ambiental, apontando, ainda, que o campo da biotecnologia pode ser também um campo de luta social para a promoção de mudanças, apontando a importância da participação popular na discussão do assunto e na implementação de novas políticas públicas.

Nesse contexto, um relato de experiência realizado em Lavras, no estado de Minas Gerais, demonstrou a importância da participação da comunidade na discussão dessa temática, no qual a partir da discussão dos dados do modelo de produção agrícola atual que causa sérios danos sanitários, sociais, familiares e culturais nas suas comunidades, constatou-se o perigo e a dependência dos trabalhadores em relação ao

modelo agroquímico de produção, mas também foi possível a divulgação de saberes agroecológicos, os quais eram desconhecidos por muitos dos participantes deste estudo (ABREU e ALONZO ,2018). Dessa maneira, aponta-se a importância da divulgação desses saberes entre os trabalhadores rurais e também para as comunidades, que podem, assim, ter uma alternativa ao uso dos agrotóxicos, diminuindo a dependência aos agroquímicos.

### 3.3. VIGILÂNCIA E MONITORAMENTO EM SAÚDE

A série de normas ISO 14000, um dos principais documentos de regulamentação das atividades ambientais, define um Sistema de Gestão Ambiental (SGA), cuja organização é de responsabilidade da International Organization for Standardization (ISO). Este conjunto de regras garante inúmeros critérios para permitir que haja um controle de políticas e objetivos, levando em consideração os impactos produzidos no meio ambiente a partir da atuação da gestão de empresas do ramo (ABNT, 2015). De fato, esta entidade possui como principal objetivo a garantia da proteção da natureza e a prevenção da poluição das áreas envolvidas, tendo como critério as necessidades sociais e econômicas. Apesar desses requisitos, as normas definidas não são suficientes para estabelecer um desempenho ecossistêmico satisfatório, o que explica uma fragilidade do controle ambiental em relação às iniciativas privadas e impede o surgimento de resultados favoráveis.

Nesse contexto, é importante salientar que é preciso conhecer as regiões de maior utilização de agrotóxicos, sendo prioritária a implantação da Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos (VSPEA), com a adequada identificação desses territórios, das atividades produtivas existentes neles, dos movimentos sociais e das instituições atuantes, favorecendo, assim, a efetivação da Vigilância em Saúde potencializada pelo Monitoramento Participativo (BREILH, 2003).

No entanto, a formulação de indicadores de saúde fidedignos com dados de intoxicação por agrotóxicos é um constante desafio devido à elevada subnotificação destes agravos. Em certas situações, verificou-se que fatores políticos, assim como a atuação de instituições do agronegócio sobre os governos municipais podem interferir na não notificação de casos, gerando uma “invisibilidade intencional” desses danos (NETO; LACAZ; PIGNATI, 2014).

Uma iniciativa importante para monitoramento do uso de agrotóxicos foi a criação, em 2001, do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA), uma ação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), coordenado pela Anvisa em conjunto com órgãos estaduais e municipais de vigilância sanitária e laboratórios estaduais de saúde pública, que tem como objetivo a avaliação contínua dos níveis de resíduos de agrotóxicos nos alimentos de origem vegetal que fazem parte da rotina alimentar da população (ANVISA, 2020).

Lopes e Albuquerque (2021) analisando todos os relatórios do PARA de 2001 - desde sua criação, até 2015 - no último relatório, publicado em 2016, verificaram que, desde a implantação do PARA em âmbito nacional, foram analisados 25 tipos diferentes de alimentos, porém, apenas alface e tomate foram avaliados em todos os anos, tendo ocorrido uma grande variação na quantidade de amostras analisadas ao longo do PARA, bem como na quantidade de alimentos analisados. No último relatório, foi apresentado que apenas 1,11% das amostras monitoradas representam potencial risco agudo à saúde. Assim, os demais apresentam segurança alimentar aceitável quanto aos potenciais riscos de intoxicação aguda.

Ao longo dos anos, no entanto, verificou-se uma persistência na detecção de ingredientes ativos não autorizados para a cultura ou não autorizados no país, sendo que, a partir do ano de 2007, ocorreu um aumento deste percentual, chegando, em 2008, próximo aos 90% dos ingredientes ativos detectados (LOPES e ALBUQUERQUE, 2021). Dessa forma, ressalta-se a importância das ações de vigilância e monitoramento nesse setor.

Seguindo nas análises sobre a vigilância e monitoramento em saúde, vale citar que Pignati et al. (2017), ao dimensionar o consumo de agrotóxicos nos municípios brasileiros, e relacioná-lo às incidências de intoxicações por agrotóxicos (aguda, subaguda e crônica), verificou que, no ano de 2015, o Brasil plantou 71,2 milhões de hectares de lavouras dos 21 cultivos analisados e entre elas predominou a soja (42%), seguido do milho (21%) e da cana-de-açúcar (13%). Estimou-se que foi pulverizado um total de 899 milhões de litros de agrotóxicos em produtos formulados nos 21 tipos de lavouras brasileiras naquele ano. A soja foi a cultura que mais utilizou agrotóxicos no Brasil, representando 63% do total, seguido do milho (13%) e cana-de-açúcar (5%).

Pignati et al. (2017) identificou também os 20 princípios ativos mais utilizados nos anos entre 2012 a 2016: Glifosato (Herbicida), Clorpirifós (Inseticida), 2,4-D (Herbicida), Atrazina (Herbicida), Óleo mineral (Adjuvante), Mancozebe (Fungicida), Metoxifenozida (Inseticida), Acefato (Inseticida), Haloxifope-P-Metílico (Herbicida), Lactofem (Herbicida), Metomil (Inseticida), Diquate (Herbicida), Picoxistrobina (Fungicida), Flumetsulam (Herbicida), Teflubenzurom (Inseticida), Imidacloprido (Inseticida), Lambda cialotrina (inseticida), Imazetapir (Herbicida), Azoxistrobina (Fungicida) e Flutriafol (Fungicida). Entre estes, 15% são extremamente tóxicos, 25% altamente tóxicos, 35% medianamente tóxicos e 25% são pouco tóxicos na classificação para seres humanos (PIGNATI, 2017). Há uma correlação positiva entre o aumento do consumo de agrotóxicos e o coeficiente médio da intoxicação aguda, subaguda (malformação fetal) e crônica (câncer infantojuvenil) (PIGNATI, 2017).

A vigilância e o monitoramento em saúde também podem se beneficiar da nanotecnologia, uma vez que tal tecnologia pode utilizar "drogas inteligentes", as quais são capazes de detectar vírus, parasitas e patógenos bacterianos danosos a algum animal, garantindo a vigilância desses animais, para que seja feita uma posterior medida para controlar tais microrganismos (RODRIGUES et al., 2017).

Essa temática teve a sua importância ressaltada por Bezerra (2017), como ferramenta que permite identificar os agravos presentes no ambiente e a relação destes com a comunidade, apontando que essa área da saúde apresentou avanços, considerando as frequentes modificações na sua estrutura regulatória, mas também que a inserção das questões ambientais no campo das políticas públicas de saúde se fez de forma lenta. Uma estratégia importante para a melhor efetivação das ações de vigilância seria a parceria com a rede básica de saúde, mas que não ocorre adequadamente porque os programas de saúde da família e de vigilância em saúde ambiental se apresentam como distintos (BEZERRA, 2017).

Ademais, destaca-se um fator importante para avaliar a eficácia da inspeção do uso indiscriminado de agrotóxicos, podendo ser observado nos dados do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) que contam, atualmente, uma defasagem de mais de três mil servidores (IBAMA, 2020). Esse número muito abaixo do valor essencial permite afirmar que as estatísticas obtidas em relação ao agronegócio podem ser subestimadas devido à deficiência de vistorias suficientes.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão integrativa trouxe, por meio das análises dos artigos selecionados e da discussão do tema a partir de outros trabalhos e documentos relacionados ao assunto, reflexões sobre o uso indiscriminado dos agrotóxicos, assim como traz a importância das ações de vigilância e monitoramento em saúde no âmbito da saúde pública e a apresentação de alternativas sustentáveis no manejo agrícola.

A disseminação de informações sobre essa temática é fundamental para os processos de educação em saúde para os trabalhadores rurais e para a população em geral, assim como para o fortalecimento das ações de vigilância e de educação em saúde.

A agroecologia e a nanotecnologia figuram com destaque entre as alternativas promissoras para o uso indiscriminado de pesticidas no meio rural brasileiro, necessitando de maiores investimentos e da participação popular para o desenvolvimento de ações sustentáveis no ramo agrícola e, consequentemente, melhor qualidade de vida da população.

A vigilância ambiental ainda é uma área em amadurecimento, requerendo maiores incentivos públicos e privados e integração entre os distintos setores na saúde pública. A efetividade de suas ações institucionais e participativas que englobem dados de impactos sociais, ambientais e de saúde relacionados ao processo agropecuário e à exposição ocupacional, alimentar, ambiental e populacional aos agrotóxicos.

Desse modo, podemos constatar que um maior incentivo na divulgação de ideias sustentáveis acerca da agricultura e uma ampliação dos investimentos nessas tecnologias sustentáveis são formas de diminuir o atual uso exacerbado de agrotóxicos, os quais se mostram danosos aos seus envolvidos.

## REFERÊNCIAS

ABNT. **Portal do Foro Nacional de Normalização**, c2015. ABNT NBR ISO 14001. Disponível em: <http://www.abnt.org.br/publicacoes2/category/146-abnt-nbr-iso-14001>. Acesso em: 13 ago. 2021.

ABREU, Pedro Henrique Barbosa; ALONZO, Herling Gregorio Aguilar Alonzo. Salutogênese-Camponês a Camponês: uma metodologia para promoção da saúde de populações expostas a agrotóxicos. **Saúde em Debate**, ScieLo, 42,

dezembro, 2018. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/sdeb/a/bBvpcNhb5bf9mpKgcvGxYcK/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13 mar. 2021

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde. **Portal do Governo Brasileiro**, c2012. Sala de imprensa: notícias - seminário volta a discutir mercado de agrotóxicos em 2012. Disponível em: <https://bityli.com/JW5pw>. Acesso em: 10 mar. 2021.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde. **Portal do Governo Brasileiro**, c2020. Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/agrotoxicos/programa-de-analise-de-residuos-em-alimentos>. Acesso em: 20 jul. 2021.

ARANCIBIA, F. Challenging the bioeconomy: The dynamics of collective action in Argentina. **Technology in Society**, v. 35, p. 79–92, 2013. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/322697239\\_Challenging\\_the\\_bioeconomy\\_The\\_dynamics\\_of\\_collective\\_action\\_in\\_Argentina](https://www.researchgate.net/publication/322697239_Challenging_the_bioeconomy_The_dynamics_of_collective_action_in_Argentina). Acesso em: 15 mar. 2021.

ARAÚJO, W. C. O. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. **Convergências em Ciência da Informação**, v. 3, n. 2, p. 100-134, maio/ago. 2020. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/52993>. Acesso em: 10 mar. 2021.

BEZERRA, A. C. V. Vigilância em saúde ambiental no Brasil: heranças e desafios. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 1044-1057, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/sausoc/a/QW39pKs4mMfkbGxVryfrJ3v/?lang=pt>. Acesso em: 10 mar. 2021.

BOMBARDI, L.M. Intoxicação por agrotóxicos: “os números são suficientemente alarmantes”. Set. 2015. Entrevista concedida ao **Instituto Humanitas Unisinos On-Line**, 2015. Disponível em: <http://www.ihu.unisinos.br/entrevistas/547240-intoxicacao-por-agrotoxico-os-numeros-ja-sao-suficientemente-alarmantes-entrevista-especial-com-larissa-mies-bombardi>. Acesso em: 20 mar. 2021.

BRANTSÆTER, A. L. et al. Organic food consumption during pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). **Environmental Health Perspectives**, v. 124, [s. n.], [s. p.], 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portal do Governo Brasileiro**, c2017. Vigilância Ambiental. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/vigilancia-ambiental>. Acesso em: 20 jul. 2021.

BREILH, J. De la vigilancia convencional al monitoreo participativo. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 8, n. 4, p. 937-951, 2003. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/csc/a/84YH3CqTdpFzPByK9Z7kmWJ/abstract/?lang=es>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CASTRO, J. P. DA S.; DE BENEDICTO, S. C.; SUGAHARA, C. R.; SILVA FILHO, C. F. DA. Alternativas sustentáveis ao uso intensivo de agrotóxicos na agricultura brasileira. **Revista Grifos**, v. 28, n. 47, p. 121-144, 23 set. 2019.

CEPEA (Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada) e CNA (Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil). **Série Histórica do PIB do agronegócio Brasileiro**, 2020. Disponível em: <https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CORCINO, C.O. et al. Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 24, n. 8, p. 3117-3128, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GWD35LjGbpWsxtCmQftDKN/abstract/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CUNHA, L.N.; SOARES, W.L. Os incentivos fiscais aos agrotóxicos como política contrária à saúde e ao meio ambiente. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n.10, e00225919, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/K9WLmgGMD5sxzZXjTvcwckv/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 mar. 2021.

EMBRAPA. **Portal da Embrapa**, c2021. Embrapa Agrobiologia. Disponível em: <https://www.embrapa.br/agrobiologia/pesquisa-e-desenvolvimento/agroecologia-e-producao-organica>. Acesso em: 20 jul. 2021.

GOUVEIA, Nelson et al. A Saúde e Ambiente nos 25 anos da Ciência & Saúde Coletiva. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. 2020, v. 25, n. 12 [Acessado 30 abril 2021], pp. 4737-4744. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-812320202512.30692020>>. Epub 04 Dez 2020. ISSN 1678-4561.

HUNGARO, A. A. et al. Intoxicações por agrotóxicos: registros de um serviço sentinela de assistência toxicológica. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 14, n. 3, p. 1362 - 1369, 15 out. 2015. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/CiencCuidSaude/article/view/25119>. Acesso em: 20 mar. 2021.

IBAMA. **Portal da Transparência**, c2020. Despesas orçamentárias do órgão. Disponível em: <http://portaltransparencia.gov.br/orgaos/20701?ano=2016>. Acesso em: 13 ago. 2021.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Portal do Governo Brasileiro**, c2015. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva acerca dos agrotóxicos. 2015. Disponível em:

- http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/posicionamento\_do\_inca\_sobre\_os\_agrotoxicos\_06\_abr\_15.pdf. Acesso em: 10 mar. 2021.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Portal do Governo Brasileiro**, c2019. Agrotóxicos. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- LOPES, C.V.A.; ALBUQUERQUE, G.S.C. Desafios e avanços no controle de resíduos de agrotóxicos no Brasil: 15 anos do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 2, e00116219, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/dkSMsLFvYw9B5vDhLncWtdH/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- MACIEL, Regina Heloísa Mattei et al. Como está a saúde destes trabalhadores? In: RIGOTTO, Raquel. **Agrotóxicos, Trabalho e Saúde: Vulnerabilidade e Resistência no Contexto da Modernização Agrícola no Baixo Jaguaribe/CE**. Fortaleza: Edições UFC, 2011. cap. 12, p. 391-413. ISBN 978-85-7282-482-8. Disponível em: <https://bitlyli.com/dGRWI>. Acesso em: 30 abr. 2021.
- MORAES, Rodrigo Fracalossi de. **Agrotóxicos no Brasil: Padrões de uso, política da regulação e prevenção da captura regulatória**. Brasília: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2019. ISBN 1415-4765. Disponível em: [http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9371/1/td\\_2506.pdf](http://repositorio.ipea.gov.br/bitstream/11058/9371/1/td_2506.pdf). Acesso em: 30 abr. 2021.
- NETO, E.N., LACAZ, F.A.C., PIGNATI, W.A. Vigilância em saúde e agronegócio: os impactos dos agrotóxicos na saúde e no ambiente. Perigo à vista! **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, p. 4709-4718, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/95gZBCrZQmgLdfSFLNxt5DG/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- OLIVEIRA-SILVA, J.J. et al. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 35, n.2, p. 130-135, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/bdVjkMrpcZN4PPZcwsrm594N/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 20 mar. 2021.
- PIGNATI, W A. et al. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/grrnnBRDjmtcBhm6CLprQvN/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 mar. 2021.
- PORTE, Marcelo Firpo de Souza e SCHÜTZ, Gabriel Eduardo. Gestão ambiental e democracia: análise crítica, cenários e desafios. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. 2012, v. 17, n. 6 [Acessado 30 abril 2021], pp. 1447-1456. Disponível em:

<<https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000600009>>. Epub 12 jun. 2012. ISSN 1678-4561.

RIGOTTO, Raquel Maria et al. O verde da economia no campo: desafios à pesquisa e às políticas públicas para a promoção da saúde no avanço da modernização agrícola. **Ciência & Saúde Coletiva** [online]. 2012, v. 17, n. 6 [Acessado 30 abril 2021], pp. 1533-1542. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-81232012000600017>>. Epub 12 jun. 2012. ISSN 1678-4561.

RODRIGUES, Sónia M. et al. Nanotechnology for sustainable food production: promising opportunities and scientific challenges. Royal **Society of Chemistry**, Environmental Science: Nano ,4, fevereiro,2017. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/en/c6en00573j/unauth>. Acesso em: 13 mar. 2021.

SILVÉRIO, Alessandra Cristina Pupin et al. Avaliação da atenção primária à saúde de trabalhadores rurais expostos a praguicidas. **Revista de Saúde Pública**, ScieLo ,54, janeiro, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/dNrQ7V53n8gPdDdJNhLF3bJ/?lang=pt#> . Acesso em: 13 mar. 2021.



# CAPÍTULO VI

## INTOXICAÇÃO HUMANA POR AGROTÓXICOS NO AMBIENTE OCUPACIONAL NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-6

Nara Kelly Ribeiro de Lima <sup>1</sup>

Adriana da Silva Alves <sup>1</sup>

Ana Paula do Vale Marques <sup>1</sup>

Mylena Braga Davi <sup>1</sup>

Matheus Silva Mota <sup>2</sup>

Sarlene Gomes de Souza <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>3</sup> Mestra em Educação. Programa de Pós-Graduação em Educação –UECE. Docente convidada do Curso de Graduação em Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

O presente estudo teve como objetivo analisar as principais evidências científicas sobre os riscos de intoxicações associadas à exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral durante a produção de alimentos. Realizou-se uma revisão integrativa de artigos científicos indexados nas bases de dados EMBASE, LILACS, MEDLINE e SCOPUS, considerando publicações dos últimos cinco anos. O levantamento da literatura foi realizado entre os meses de junho e julho de 2021, sendo incorporadas 26 publicações por se adequarem aos critérios de inclusão. As análises foram desenvolvidas à luz de 4 categorias empíricas: agrotóxicos mais utilizados, níveis e formas de intoxicação, sintomas prevalentes e fatores que influenciam na atitude dos agricultores em relação ao uso seguro de agrotóxicos. Foi evidenciado que os principais agroquímicos utilizados foram os organofosforados. Intoxicações agudas, moderadas e leves foram encontradas na amostra estudada, sendo as principais vias de envenenamento a respiratória, a cutânea e a oral (por ingestão). Em relação aos sintomas, os indivíduos partícipes das pesquisas avaliadas apresentaram, majoritariamente, cefaleia, problemas respiratórios e visuais, tontura, náuseas e fraqueza generalizada. Ressalta-se que o uso desprotegido e indiscriminado de pesticidas no exercício da atividade de trabalho, aliado à falta de conhecimento acerca dos perigos que esses produtos representam para a saúde, aumenta os riscos para o desenvolvimento de doenças entre os trabalhadores rurais, que têm contato direto com esses produtos. Portanto, para diminuir os casos de intoxicação e preservar a saúde desse público, é importante que medidas para eliminação, redução ou controle desses riscos sejam tomadas.

**Palavras-chave:** Agrotóxicos. Trabalhadores rurais. Riscos à saúde. Intoxicação. Exposição ocupacional.



## 1. INTRODUÇÃO

O uso dos agrotóxicos nas práticas agrícolas para aumentar a produtividade e matar pragas que danificam as safras é uma atividade comum observada em todo o mundo. Nesse contexto, a maioria dos indivíduos envolvidos no ambiente ocupacional na produção de alimentos são expostos rotineiramente a pesticidas altamente tóxicos, visto que em muitos casos os produtos químicos não são usados de forma segura e não há o descarte adequado dos resíduos.

O agricultor é um contribuinte essencial para o abastecimento nutricional da população e em muitos casos, sua força de trabalho no campo é fonte de sustento familiar. Nesse viés, a maior parte da rotina desses indivíduos acontece dentro do campo, em contato com os utensílios laborais exigidos para o maior aproveitamento das safras, como os agrotóxicos.

É inegável o benefício mundial proporcionado pela utilização dos pesticidas, no entanto, por detrás dessa vantagem sobre as pragas agrícolas existe a presença do trabalhador rural diretamente intoxicado pelo excesso químico devido ao baixo nível de informações sobre os riscos e as formas corretas de manuseio. No campo, comumente é observado o uso incorreto ou falta de utilização de equipamento de proteção individual (EPI) devido ao desconhecimento ou falta de conscientização dos trabalhadores (KAFLE, 2021). Além disso, a falta de higienização, como não tomar banho ou trocar de roupa após a pulverização são práticas que aumentam significativamente os riscos de contaminação (BURALI et al., 2020).

As ameaças à saúde dos trabalhadores agrícolas frente à exposição química exagerada representam uma infeliz e verídica realidade. Diversos casos de intoxicação leve, moderada ou aguda com o comprometimento do sistema respiratório ou digestivo, por exemplo, são registrados por essa parcela da população (MARTÍN-REINA, 2021). Ademais, a depender do defensivo agrícola utilizado, os níveis de envenenamento podem ser apresentados de diferentes formas.

Dessa forma, considerando a relevância da atenção à saúde do agricultor, sua importância para a produção de alimentos em escala nacional e mundial e investigando as circunstâncias prejudiciais ao bem-estar desse grupo, questiona-se: quais os riscos da exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral?

O trabalho objetiva descrever e analisar o que evidencia a literatura sobre os riscos da exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral. Este estudo irá contribuir para os profissionais da área da agricultura e da saúde, gestores e para a população em geral, a partir do maior esclarecimento sobre o tema e do compartilhamento das pesquisas dos autores analisados.

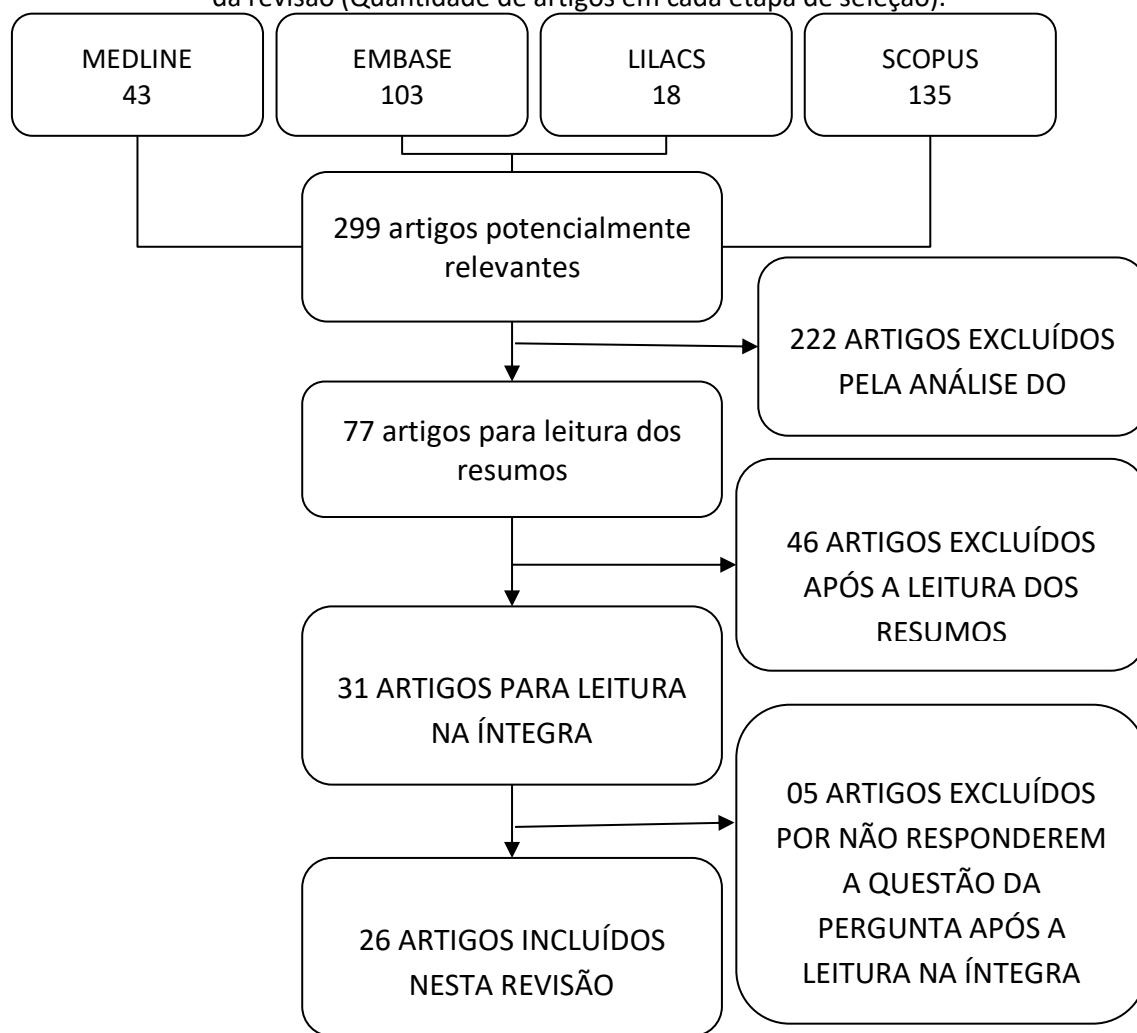
## 2. METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, de abordagem qualitativa, apresentando um caráter descritivo e com o objetivo de analisar o que evidencia a literatura sobre os riscos da exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral. Para tanto, foi formulada uma pergunta norteadora: “Quais os riscos da exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral?”

Para determinar a amostra, foram realizadas pesquisas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS e SCOPUS. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “agrotóxicos”, “intoxicação”, “trabalhadores rurais”, associados por meio do conector booleano AND; bem como utilizou-se os MeSH: “pesticide”, “farmer”, “poisoning”, associados pelo mesmo operador.

Partiu-se, então, para uma criteriosa leitura dos títulos, resumos e depois dos artigos na íntegra. Os critérios de inclusão foram textos disponíveis em sua integralidade, realizados nos últimos 5 anos, e por fim, diretamente relacionados ao objeto de estudo ora apresentado. Desse modo, após aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 26 artigos (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma correspondente ao processo de seleção dos artigos para a composição da revisão (Quantidade de artigos em cada etapa de seleção).



Fonte: Autoria própria

Por fim, como instrumento de coleta de dados, utilizou-se um modelo de fichamento de elaboração própria. As análises foram desenvolvidas à luz de 5 categorias empíricas: os riscos da exposição dos trabalhadores rurais aos agrotóxicos no ambiente laboral, agrotóxicos mais utilizados e níveis de intoxicação, formas de intoxicação, sintomas prevalentes e fatores que influenciam na atitude dos agricultores em relação ao uso seguro de agrotóxicos. Que serão apresentadas e discutidas no tópico a seguir.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. RISCOS DA EXPOSIÇÃO DOS TRABALHADORES RURAIS AOS AGROTÓXICOS NO AMBIENTE LABORAL

Os riscos relatados pelos autores analisados evidenciam envenenamentos, intoxicações agudas, leves e moderadas por agrotóxicos. São evidentes os danos ao sistema respiratório, sistema nervoso, sistema gastrointestinal, sistema urinário, sistema cardiovascular, distúrbios hormonais e alterações no estado oxidativo do organismo.

Como exemplificação dos danos causados a esses sistemas responsáveis pelo funcionamento do corpo humano, foram citadas danificações nas células hepáticas, e alterações nefrotóxicas (níveis elevados de uréia plasmática, ácido úrico e creatinina), dano renal subclínico, aumento do risco para o desenvolvimento de doenças como o câncer e doenças neurodegenerativas. Além disso, foram relatadas alterações nos parâmetros hematológicos, como diminuição do tamanho dos glóbulos vermelhos e aumento das atividades de gama-glutamiltransferase (GGT), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP) e bilirrubina. Os compostos químicos interferem também na regulação de neurotransmissores como a serotonina, indicando um mecanismo potencial pelo qual eles se relacionam com transtornos mentais.

A atividade reduzida da enzima butirilcolinesterase e o aumento significativo de peroxidação lipídica evidenciam a alteração no estado oxidativo dos trabalhadores estudados pelos autores. Ademais, foi encontrado na literatura diminuição significativa nos níveis séricos do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e aumentos significativos na tiroxina livre (FT4) e triiodotironina total (TT3), representando a desregulação endócrina causada pelo contato com os pesticidas, a qual se acredita ser responsável pelo desenvolvimento de câncer, problemas reprodutivos, imunológicos e neurodesenvolvimentais.

Os organofosforados desequilibram a glicose; eles podem induzir diabetes estimulando a glicogênese hepática e glicogenólise ou interrupção dos efeitos da insulina em órgãos periféricos (JAMAL, 2016). A literatura analisada também revelou que vários sub-agroquímicos possuem propriedades mutagênicas que induzem mutações, aberrações cromossômicas, ou outras alterações relevantes no DNA.

## 3.2. AGROTÓXICOS MAIS UTILIZADOS E NÍVEIS DE INTOXICAÇÃO

Observou-se na literatura analisada ( $n=26$ ) o uso majoritário de três classes de agrotóxicos: Organofosforados - extremamente neurotóxicos a curto e a longo prazo, como o glifosato - Piretróides e Carbamatos.

Quanto aos níveis de intoxicação elencados nos artigos analisados, é prudente analisar algumas variáveis, como a característica química dos agroquímicos, a dose absorvida ou ingerida, o tempo de exposição, às condições gerais de saúde da pessoa contaminada - trabalhadores acima de 60 anos apresentam maior risco de intoxicação, de acordo com o trabalho de Gouveia Prudente e colaboradores (2020) - e o uso ou desuso dos EPIs (MARTÍN-REINA et al., 2021).

Com base na análise dos artigos, os níveis de intoxicação são de leves a moderados, podendo piorar com o uso incorreto dos aparelhos de proteção ou até ausências do uso destes. Casos graves de intoxicação também foram relatados, geralmente com uso de Organofosforados e Carbamatos.

## 3.3. FORMAS DE INTOXICAÇÃO

Com base nos artigos analisados, as principais rotas de entrada de pesticidas no organismo de um agricultor são: inalação, ingestão e absorção dérmica. Essas formas de intoxicação estão relacionadas a diferentes fatores, tais como o manuseio inadequado dos produtos químicos e o não uso dos equipamentos de proteção individual. O trabalho de Jallow e seus colaboradores (2017) relataram que a contaminação por via cutânea é de 54%, por inalação 86% e oral por 42%. Desse modo, frente a esses distintos modos de contágio, há a necessidade urgente de instrução dos trabalhadores rurais quanto ao uso adequado dos equipamentos de proteção e ao manejo correto dos produtos químicos mencionados, visto que essa variedade de contaminação pode acarretar diferentes efeitos no organismo do indivíduo.

Ademais, a partir dos estudos examinados nota-se que as intoxicações com pesticidas podem ocorrer a partir das diferentes atividades realizadas pelo agricultor: no preparo da mistura dos compostos químicos, durante a aplicação, no transporte, no manuseio, ao entrar na cultura logo após a aplicação e na lavagem dos materiais. Diante desse exposto, verifica-se a falta de preparo e conhecimento ao manusear tais compostos, o que gera consequências irreversíveis para o trabalhador rural. De acordo

com os estudos de Muñoz-quezada e seus colaboradores (2016), muitos dos trabalhadores agrícolas não são totalmente treinados sobre os efeitos dos pesticidas na saúde (apenas 50%, daqueles que são aplicadores de pesticidas), não usaram equipamentos de proteção individual e armazenaram ou limparam máquinas inadequadas para tais atividades.

Além disso, destacam-se os elevados riscos relacionados ao preparo de misturas erroneamente entre diferentes agrotóxicos, o que ocasiona uma extensa exposição ao produto concentrado através da pele. A interação de dois ou mais produtos químicos pode apresentar efeitos sinérgicos que podem causar danos a vários sistemas orgânicos do corpo. (MARTÍN-REINA et al.,2021).

Desse modo, infere-se que as diferentes formas de intoxicação com agrotóxicos estão relacionadas diretamente ao despreparo, à falta de conhecimento do agricultor quanto ao uso e manejo de tais substância tóxicas e ao não uso de equipamentos de proteção. Assim, devido aos vários riscos à saúde que esses trabalhadores podem adquirir, é necessária uma mudança nesse cenário, seja com uma instrução bem elaborada, seja com maiores restrições quanto ao uso dos agrotóxicos.

### 3.4. SINTOMAS PREVALENTES

A maioria dos autores analisados de nossa amostra ( $n=19$ ) relataram a evidência da cefaleia como um dos sintomas prevalentes. Esse fato elucida uma sintomatologia frequente no cotidiano. Com base nisso, é possível inferir que os agricultores deixam de tratar a intoxicação aguda obtida e de buscar os cuidados no uso de agrotóxicos em razão da normalidade atribuída à dor de cabeça.

No entanto, existem efeitos tóxicos adversos que, quando vivenciados pelos trabalhadores rurais, podem gerar maiores preocupações. Uma prova disso é o estudo de Varona e colaboradores (2016), pois eles relataram convulsões e perda de consciência como efeitos do envenenamento grave sofrido por agricultores expostos aos pesticidas no ambiente laboral. As intoxicações mais graves ocorreram entre aqueles com diabetes, doença cardiovascular, herpes ou outras infecções virais. Nesse sentido, a predisposição à intoxicação aguda é perceptível em indivíduos com quadros de adoecimento prévios. Devido a isso, a procura por proteção contra a inalação e o

contato físico com agroquímicos pelos trabalhadores rurais é essencial para evitar a manifestação de sinais clínicos graves.

Diante da análise dos trabalhos, também foram observados um número significativo (15 de 26) de agricultores que adquiriram problemas respiratórios devido ao uso de agrotóxicos. Foram listados acometimentos do trato respiratório (tosse, garganta seca, rinorreia, pneumonia e dispneia). Essa realidade revela uma frequência considerável de sintomas prejudiciais às vias de condução e trocas gasosas. Isso indica a elevada facilidade de adquirir danos ao trato respiratório obtida pelos agricultores expostos aos agroquímicos no ambiente laboral. Além disso, 11 dos 26 artigos estudados explicitaram a observação da irritação cutânea advinda do uso de pesticidas por trabalhadores rurais. A partir dessa informação, é notável que são variados os sintomas prevalentes. Nesse viés, os usos de equipamentos de segurança são essenciais devido às frequentes sintomatologias vivenciadas pelos agricultores. Certamente, essa repetição de quadros clínicos é comprobatória da maleficência dos agrotóxicos.

### **3.5. FATORES QUE INFLUENCIAM NA ATITUDE DOS AGRICULTORES EM RELAÇÃO AO USO SEGURO DE AGROTÓXICOS**

Um tema recorrente que fora analisado por uma parcela significativa dos autores mapeados neste estudo ( $n= 21$ ) foram as atitudes dos trabalhadores rurais baseadas em seus graus de conhecimento a respeito dos níveis e formas de intoxicação, incluindo seu entendimento das leis e dos regulamentos que visam o uso seguro dos agrotóxicos.

Algumas práticas apresentaram extrema relevância no cuidado e na prevenção contra os malefícios associados ao uso indiscriminado de agroquímicos, assim como houveram fatores observados nos estudos avaliados que influenciaram a atitude dos trabalhadores durante o manuseio dessas substâncias.

Os níveis de pesticidas em amostras biológicas demonstraram estar associados aos estratos socioeconômico e sociodemográfico da população estudada, como pobreza e baixo nível de escolaridade (VARONA et al., 2016). Essas condições são limitantes visto que muitos trabalhadores não seguem as instruções dos rótulos por não saberem ler, além de não terem informações sobre os efeitos negativos dos agrotóxicos para a sua saúde. Alguns trabalhos apontaram também que parte da amostra, apesar de reconhecer que os pesticidas são prejudiciais, tem dificuldade em se proteger devido à

insuficiência de conhecimento sobre as formas seguras de realizar o manejo dessas substâncias em razão da supracitada vulnerabilidade social (JALOOW et al., 2017).

Quanto à exposição desses agricultores, certas condutas de segurança para o emprego correto dos agroquímicos revelaram-se de suma importância, pois impedem as intoxicações, sejam elas brandas ou agudas. São elas: a conscientização desses indivíduos por meio de programas educativos e ações de vigilância, objetivando um maior acesso à informação; o encorajamento à obtenção de um maior nível de escolarização; o incentivo ao uso de EPI's ; o treinamento e a assistência técnica adequados e orientação especializada. Essas foram as ações mais mencionadas como medidas de precaução eficazes ( $n= 21$ ). Estudos salientaram, inclusive, que ter essas informações e um direcionamento correto aumentam a probabilidade de os trabalhadores rurais fazerem uso das medidas de proteção (DA SILVA et al., 2016). Nesse sentido, a atitude dos agricultores em relação ao uso seguro de pesticidas depende não apenas dos equipamentos disponíveis para proteção, mas, principalmente, da orientação e da conscientização desses sujeitos para o uso adequado desses meios de segurança.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos aqui mapeados e analisados, averiguou-se que os agricultores experienciaram riscos de envenenamento agudo e crônico advindo do uso de agrotóxicos no ambiente laboral, foram evidentes os danos ao sistema respiratório, sistema nervoso, sistema gastrointestinal, sistema urinário, sistema cardiovascular, distúrbios hormonais e alterações no estado oxidativo do organismo, o que significa um grande prejuízo para a saúde do trabalhador rural. Nesse sentido, foram frequentes as sintomatologias danosas observadas, tais como cefaleia, problemas respiratórios e irritação cutânea. Além dos problemas desenvolvidos a curto prazo, conclui-se que os trabalhadores rurais expostos aos pesticidas estão propensos a intoxicações crônicas advindas de alterações oxidativas do organismo, indução de diabetes, danificações nas células hepáticas, alterações nefrotóxicas, dano renal subclínico, aumento do risco para o desenvolvimento de doenças como o câncer e doenças neurodegenerativas. Devido a esse contexto de elevada propensão à intoxicação obtida por agricultores, constata-se que os EPI's são essenciais para evitar a inalação e o contato direto com os agrotóxicos.

Nesse viés, a orientação adequada sobre os cuidados laborais é imprescindível para que haja uma maior probabilidade de os trabalhadores rurais realizarem o uso adequado das medidas de proteção.

Dessa maneira, essa pesquisa bibliográfica é uma colaboração científica relevante, pois cresce o uso de agrotóxicos e, consequentemente, os infortúnios vivenciados por trabalhadores rurais.

## REFERÊNCIAS

- MARTIN-REINA, Jose; CASANOVA, Alfredo G.; DAHIRI, Bouchra; FERNÁNDEZ, Isaías; FERNÁNDEZ-PALACÍN, Ana; BAUTISTA, Juan; MORALES, Ana I.; MORENO, Isabel. **Adverse Health Effects in Women Farmers Indirectly Exposed to Pesticides.** International Journal Of Environmental Research And Public Health, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 5909, 31 maio 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18115909>.
- KAFLE, Simrin; VAIDYA, Abhinav; PRADHAN, Bandana; JØRS, Erik; ONTA, Sharad. **Factors Associated with Practice of Chemical Pesticide Use and Acute Poisoning Experienced by Farmers in Chitwan District, Nepal.** International Journal Of Environmental Research And Public Health, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 4194, 15 abr. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18084194>.
- JAYALAKSHMI, Rajeev; RESHMA, Harikumar. **Prevalence of acute pesticide poisoning among pesticide applicators in cardamom plantations:** a cross-sectional study from idukki district, kerala. Indian Journal Of Occupational And Environmental Medicine, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 188, 2020. Medknow. [http://dx.doi.org/10.4103/ijoem.ijoem\\_72\\_19](http://dx.doi.org/10.4103/ijoem.ijoem_72_19).
- SANTANA, Cláudia Mangabeira et al. **Exposição ocupacional de trabalhadores rurais a agrotóxicos.** Cadernos Saúde Coletiva, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 301-307, set. 2016. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201600030199>.
- PRUDENTE, Ivângela Raphaela Gouveia et al. **Nephrotoxic Effects Caused by Occupational Exposure to Agrochemicals in a Region of Northeastern Brazil:** a cross :sectional study. Environmental Toxicology And Chemistry, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 1132-1138, 23 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/etc.4962>.
- CAMPOS, Ylida; SILVA, Valéria dos Santos Pinto da; MELLO, Márcia Sarpa Campos de; OTERO, Ubirani Barros. **Exposure to pesticides and mental disorders in a rural population of Southern Brazil.** Neurotoxicology, [S.L.], v. 56, p. 7-16, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2016.06.002>.
- Huang, X., Zhang, C., Hu, R. et al. **Associação entre exposições ocupacionais a pesticidas com estruturas químicas heterogêneas e a saúde do agricultor na China.** Sci Rep

- 6, 25190 (2016). <https://doi.org.ez76.periodicos.capes.gov.br/10.1038/srep25190>
- MUÑOZ-QUEZADA, María Teresa; LUCERO, Boris; IGLESIAS, Verónica; LEVY, Karen; MUÑOZ, María Pía; ACHÓ, Eduardo; CORNEJO, Claudia; CONCHA, Carlos; BRITO, Ana María; VILLALOBOS, Marcos. **Exposure to organophosphate (OP) pesticides and health conditions in agricultural and non-agricultural workers from Maule, Chile.** International Journal Of Environmental Health Research, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 82-93, 22 dez. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09603123.2016.1268679>.
- VARONA, Marcela e et al. **Determinantes sociales de la intoxicación por plaguicidas entre cultivadores de arroz en Colombia.** Revista de Salud Pública, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 617, 7 out. 2016. Universidad Nacional de Colombia. <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n4.52617>.
- JAMAL, Farrukh et al. **Interrelation of Glycemic Status and Neuropsychiatric Disturbances in Farmers with Organophosphorus Pesticide Toxicity.** The Open Biochemistry Journal, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 27-34, 27 abr. 2016. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1874091x01610010027>.
- LIANG, Yue; TONG, Fang; ZHANG, Lin; LI, Wenhe; HUANG, Weisheng; ZHOU, Yiwu. **Fatal poisoning by terbufos following occupational exposure.** Clinical Toxicology, [S.L.], v. 56, n. 2, p. 140-142, 6 jul. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1340647>.
- CEVIK, Celalettin; OZDEMIR, Raziye; ARI, Sezgin. **Occupational acute pesticide poisoning: a crosssectional study of turkish vegetable and fruit farmers based on self-reported symptoms and job characteristics.** La Medicina del Lavoro | Work, Environment And Health, [S.L.], v. 111, n. 4, p. 296-305, 31 ago. 2020. Mattioli 1885. <http://dx.doi.org/10.23749/mdl.v111i4.9394>.
- JALLOW, Mustapha; AWADH, Dawood; ALBAHO, Mohammed; DEVI, Vimala; THOMAS, Binson. **Pesticide Knowledge and Safety Practices among Farm Workers in Kuwait:** results of a survey. International Journal Of Environmental Research And Public Health, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 340, 24 mar. 2017. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14040340>.
- BERNARDINO-HERNÁNDEZ, Héctor Ulises et al. **Conocimiento, conductas y síntomas de intoxicación aguda por plaguicidas entre productores de três sistemas de producción agrícolas en los altos de chiapas, México.** Revista Internacional de Contaminación Ambiental, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 7-23, 1 fev. 2019. Centro de Ciencias de la Atmosfera. <http://dx.doi.org/10.20937/rica.2019.35.01.01>.
- AFSHARI, Maryam et al. **Acute pesticide poisoning and related factors among farmers in rural Western Iran.** Toxicology And Industrial Health, [S.L.], v. 34, n. 11, p. 764-777, 3 out. 2018. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0748233718795732>.

CHAVES, Tatiana Vieira Souza et al. **Occupational and life-style factors-acquired mutagenicity in agric-workers of northeastern Brazil.** Environmental Science And Pollution Research, [S.L.], v. 24, n. 18, p. 15454-15461, 16 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11356-017-9150-y>.

SAPBAMRER, Ratana; HONGSIBSONG, Surat; KERDNOI, Tanyaporn. **Urinary dialkylphosphate metabolites and health symptoms among farmers in Thailand.** Archives Of Environmental & Occupational Health, [S.L.], v. 72, n. 3, p. 145-152, 30 mar. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/19338244.2016.1167005>.

Gesew HA, Woldemichael K, Massa D, Mwanri L (2016) **Farmers Knowledge, Attitudes, Practices and Health Problems Associated with Pesticide Use in Rural Irrigation Villages, Southwest Ethiopia.** PLOS ONE 11(9): e0162527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162527>

BURALLI, Rafael Junqueira; RIBEIRO, Helena; IGLESIAS, Verónica; MUÑOZ-QUEZADA, María Teresa; LEÃO, Renata Spolti; MARQUES, Rejane Correa; ALMEIDA, Milena Maria Cordeiro de; GUIMARÃES, Jean Remy Davée. **Occupational exposure to pesticides and health symptoms among family farmers in Brazil.** Revista de Saúde Pública, [S.L.], v. 54, p. 133, 12 dez. 2020. Universidade de São Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/s1518-8787.2020054002263>.

SILVA, Marisa da; STADLINGER, Nadja; MMOCHI, Aviti J.; LUNDBORG, Cecilia Stålsby; MARRONE, Gaetano. **Pesticide Use and Self-Reported Health Symptoms Among Rice Farmers in Zanzibar.** Journal Of Agromedicine, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 335-344, 20 jul. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/1059924x.2016.1211572>.

BOULANGER, Mathilde; TUAL, Séverine; LEMARCHAND, Clémentine; GUIZARD, Anne-Valérie; VELTEN, Michel; MARCOTULLIO, Elisabeth; BALDI, Isabelle; CLIN, Bénédicte; LEBAILLY, Pierre. **Agricultural exposure and risk of bladder cancer in the Agriculture and Cancer cohort.** International Archives Of Occupational And Environmental Health, [S.L.], v. 90, n. 2, p. 169-178, 4 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-016-1182-y>.

B. TAMBE, Ayuk. **Pesticide usage and occupational hazards among farmers working in small-scale tomato farms in Cameroon.** Journal of the Egyptian Public Health Association, [s. l.], 2019. <https://doi.org/10.1186/s42506-019-0021-x>.

CARGNIN, Marcia Casaril dos Santos et al. **Fumicultura: uso de equipamento de proteção individual e intoxicação por agrotóxico tobacco farming.** Revista de Pesquisa Cuidado É Fundamental Online, [S.L.], v. 9, n. 2, p. 466-472, 11 abr. 2017. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i2.466-472>.

CORCINO, Cícero Oliveira; TELES, Roxana Braga de Andrade; ALMEIDA, Jackson Roberto Guedes da Silva; LIRANI, Luciana da Silva; ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo; GONSALVES, Arlan de Assis; MAIA, Gabriela Lemos de Azevedo. **Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada.** Ciência & Saúde Coletiva, [S.L.], v. 24, n. 8, p. 3117-3128, ago. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018248.14422017>.

KLEIN, Bianca N. **Impact analysis of the use of organophosphates and carbamates rural workers of the municipality in a northwest region of Rio Grande do Sul.** Acta toxicológica argentina, [s. l.], v. 26, ed. 3, 6 nov. 2018.

ZHANG, Xujun; WU, Ming; YAO, Hongyan; YANG, Yaming; CUI, Mengjing; TU, Zhibin; STALLONES, Lorann; XIANG, Huiyun. **Pesticide poisoning and neurobehavioral function among farm workers in Jiangsu, People's Republic of China.** Cortex, [S.L.], v. 74, p. 396-404, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.09.006>.



# CAPÍTULO VII

## EFEITOS NEUROLÓGICOS DA INTOXICAÇÃO POR MERCÚRIO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-7

Karinne da Silva Assunção<sup>1</sup>

Lucas Barbosa Sampaio<sup>2</sup>

Andressa Nogueira Cardoso<sup>1</sup>

Humberto Lucca Andrade Moreira<sup>1</sup>

Vytor Alves de Lavor<sup>1</sup>

Sarlene Gomes de Souza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Graduando do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS

<sup>3</sup> Doutoranda em Educação. Programa de Pós-Graduação em Educação – UECE

### RESUMO

O mercúrio (Hg) é um metal com vasta utilização industrial e que se apresenta sob três formas distintas: Hg elementar, Hg inorgânico e Hg orgânico. Tal elemento possui elevada toxicidade e afeta, principalmente, o sistema nervoso. Diante disso, esta revisão narrativa objetivou evidenciar como a intoxicação por mercúrio pode afetar as funções neurológicas. Para isso, foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE e EMBASE e teve como amostra final 28 artigos relacionados ao escopo do estudo. A partir das análises dos achados, observou-se que a exposição ao Hg inorgânico ocasiona, sobretudo, efeitos periféricos, enquanto que a exposição ao Hg orgânico acomete, especialmente, o Sistema Nervoso Central (SNC). Tais efeitos neurológicos se dão pela facilidade que esse metal possui em atravessar as barreiras hematoencefálica (BHE) e placentária e se acumular na região cerebral. Além disso, evidências mostraram que a neurodegeneração acontece em decorrência de propriedades pró-oxidativas do mercúrio, que afetam de forma substancial o processo de neurotransmissão, uma vez que reduzem a ação dos sistemas dopaminérgico, colinérgico, GABAérgico e glutamatérgico. Em vista disso, com base nos artigos analisados, conclui-se que a intoxicação por mercúrio pode afetar o sistema nervoso tanto a nível central quanto periférico em consequência da ação oxidativa atribuída a esse metal, bem como os efeitos dessa toxicidade são mais susceptíveis em cérebros fetais uma vez que ainda se encontram em processo de desenvolvimento.

**Palavras-chave:** Doença de Minamata. Metilmercúrio. Neurotoxicidade.

## 1. INTRODUÇÃO

O mercúrio (Hg) consiste em um elemento metálico muito utilizado na indústria. No século XXI, devido às suas propriedades antibacterianas e antifúngicas, o Hg é usado, dentre outras aplicações, na conservação de vacinas como aquelas contra a hepatite B e a DTP (difteria, tétano e coqueluche) (LOHREN et al., 2015). No entanto, considerando que o mercúrio e seus derivados são extremamente tóxicos para os humanos e para o meio ambiente, existe um esforço crescente pela diminuição do seu uso na indústria e na prática clínica (FARINA; ASCHNER, 2017).

Na natureza, o mercúrio existe em três formas distintas: sais de Hg inorgânicos, vapor de Hg elementar e na forma de compostos orgânicos de mercúrio, como o metilmercúrio (MeHg) (CLARKSON, 2002). O MeHg é um poluente presente no meio ambiente e sua síntese natural decorre da metilação do Hg inorgânico. Esse composto orgânico, pela sua característica de ser bioacumulado, principalmente na cadeia alimentar aquática, exerce importante papel na intoxicação dos seres humanos pela ingestão de frutos do mar (CLARKSON et al., 2003).

O metilmercúrio é bem absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI) humano e, após a sua absorção, pode afetar múltiplos órgãos. No entanto, o sistema nervoso central (SNC) representa o alvo preferencial desse composto. A neurotoxicidade do MeHg foi reconhecida pela primeira vez em adultos durante o Desastre de Minamata, cidade japonesa, em 1953 (EKINO et al., 2007), mas estudos subsequentes relataram sua toxicidade no neurodesenvolvimento fetal (GRANDJEAN; HERZ, 2011). Essa exposição ao MeHg durante o desenvolvimento neuropsicomotor pode ter consequências a longo prazo, apoiando a hipótese de um risco aumentado para doenças neurodegenerativas mais tarde na vida (CECCATELLI et al., 2010).

Embora os mecanismos moleculares que medeiam a toxicidade do MeHg no SNC não estejam completamente compreendidos, vários estudos indicam que os efeitos neurotóxicos resultantes dessa exposição representam uma consequência de suas propriedades pró-oxidativas (FARINA; ASCHNER, 2017).

Além disso, a intoxicação pelo mercúrio pode decorrer da exposição ao Hg elementar ( $Hg_0$ ) através da inalação, sendo absorvido pelos pulmões e atravessando rapidamente a barreira hematoencefálica (BHE) (BJØRKLUND et al., 2017). O vapor de

Hg emitido pelas obturações dentárias de amálgama consiste na principal fonte de Hg0 que afeta a população geral. O mercúrio inorgânico, dentro do organismo humano, é oxidado em Hg<sup>2+</sup> iônico e fica retido pelas células cerebrais por muitos anos (BERLIN et al., 2015), justificando os sintomas crônicos de sua toxicidade, como a depressão de humor, insônia, tremores e problemas cognitivos.

A exposição ao Hg0 produz efeitos neurológicos e comportamentais em humanos. Os efeitos neurológicos adversos após a inalação aguda de altas concentrações de vapor de Hg incluem uma série de distúrbios cognitivos, de personalidade, sensoriais e motores. Em relação à inalação crônica, também se evidenciou sinais de neurotoxicidade, incluindo tremores, caminhada instável, irritabilidade, baixa concentração, déficits de memória de curto prazo, fala trêmula, visão turva, diminuição do desempenho nas habilidades psicomotoras, parestesias e diminuição da condução nervosa (POHL et al., 2011).

Dessa forma, diante da relevância das informações supracitadas, esta pesquisa tem como objetivo elucidar os efeitos neurológicos da intoxicação pelo mercúrio, buscando evidenciar, baseado em pesquisa bibliográfica, como a exposição a esse metal pesado pode afetar as funções neurológicas dos indivíduos intoxicados.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa de literatura acerca dos efeitos deletérios ao sistema nervoso causados pela intoxicação por mercúrio, realizada a partir da análise de estudos publicados nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e EMBASE, utilizando como estratégia de busca a combinação dos descritores MeSH (*Medical Subject Headings*) “nervous system” e “mercury poisoning” e dos descritores Emtree “mercurialism” e “neurologic disease”, delimitando o recorte temporal do ano de 2016 ao ano de 2021 e os idiomas português, inglês e espanhol. Inicialmente foram recuperados 69 artigos, dos quais foram excluídos 24 artigos após a leitura dos títulos e resumos e por conseguinte foram eliminadas 2 duplicatas. Dos 43 artigos restantes, 15 foram excluídos após a leitura dos estudos na íntegra, restando, por fim, 28 artigos que foram incluídos na pesquisa bibliográfica.

A partir da análise dos estudos selecionados, observou-se as diversas formas de exposição ao Hg, bem como a sua relação com os desfechos da intoxicação; foi possível determinar, ainda, que as consequências neurológicas foram as principais relatadas na literatura. Portanto, a revisão bibliográfica foi dividida em três tópicos, referentes à exposição humana ao Hg, aos mecanismos de toxicidade desse metal e às consequências neurológicas da intoxicação, abordando os principais aspectos relacionados aos efeitos do mercúrio no sistema nervoso.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. A EXPOSIÇÃO HUMANA À INTOXICAÇÃO POR MERCÚRIO

O mercúrio (Hg) está presente no solo, no ar e na água, se incorporando aos ciclos biológicos, e pode ser encontrado na natureza em distintas formas químicas: elementar (metálica), inorgânica e orgânica. Em casos de intoxicação por Hg suas formas de apresentação variam de acordo com os modos de exposição (por ocupação ou alimentação) e consequências deletérias aos sistemas orgânicos, sendo a exposição crônica ao Hg inorgânico manifestada principalmente por neuropatias periféricas nas terminações de motoneurônios, enquanto o Hg orgânico (metilmercúrio) está mais relacionado com o Sistema Nervoso Central (SNC) e o neurodesenvolvimento, ocasionando redução do coeficiente intelectual. Além disso, o MeHg consegue com facilidade atravessar as barreiras hemato encefálica (BHE) e placentária com capacidade de acumulação no SNC, o que está associado a centenas de sintomas, por exemplo: alteração da coordenação motora, disfunção visual e paralisia. (ARRIFANO et al., 2018; JACKSON, 2018; PINO et al., 2018; GAIOLI et al., 2020)

Dentre suas formas de exposição, o Hg elementar está presente nos minérios de cinábrio e nos amálgamas dentários, sendo volátil à temperatura ambiente e absorvido por meio da inalação. Já o Hg inorgânico está presente em cosméticos clareadores de pele, enquanto o Hg orgânico é ingerido principalmente através de alimentos contaminados, especialmente peixes, uma vez que, na água, bactérias metanogênicas convertem Hg inorgânico em metilmercúrio. A partir disso, é de extrema relevância ressaltar que a toxicidade desse metal varia de acordo com a forma, a dose e o tempo de exposição, mas mesmo quantidades pequenas podem desencadear sérios problemas

de saúde. (NAKAZAWA et al., 2016; ANDRADE et al., 2017; BJØRKlund et al., 2017; ARRIFANO et al., 2018; PINO et al., 2018; GAIOLI et al., 2020)

### 3.2. MECANISMOS DE TOXICIDADE DO HG NO ORGANISMO

Os mecanismos moleculares referentes à neurotoxicidade do MeHg não estão totalmente elucidados. No entanto, evidências extraídas da amostra analisada neste estudo, demonstraram que o processo de neurodegeneração desencadeado pela intoxicação por mercúrio é mediado pelo dano oxidativo às macromoléculas (proteínas, lipídios e DNA), afetando praticamente todas as estruturas do organismo, por consequência das propriedades pró-oxidativas do metilmercúrio, um eletrófilo que oxida os grupos nucleofílicos das biomoléculas. Esses eventos ocorrem principalmente no cérebro, devido à distribuição do Hg após atravessar a BHE, sendo carreado em complexos metilmercúrio-cisteína por transportadores de aminoácidos, ocorrendo nessa região a desmetilação do Hg, convertendo-o em sua forma inorgânica. A formação desses complexos, por meio da mercuração da cisteína, bloqueia os sítios de ligação dos receptores de glicocorticoides de modo a reduzir a afinidade desses ligantes e tornar mais fraco o processo de transcrição genética a partir da ligação com seu receptor. Tais glicocorticoides exercem um importante papel na organogênese, estando diretamente relacionados ao desenvolvimento do cérebro, através da modulação da expressão de genes envolvidos nesse processo. (ANDRADE et al., 2017; FARINA; ASCHNER, 2017; ARRIFANO et al., 2018; SPULBER et al., 2018; ALBERS et al., 2020)

É de conhecimento científico que o mercúrio é uma substância citotóxica e que ao se ligar às proteínas e enzimas da membrana celular, por intermédio da ligação com grupos tiol ou selenol, pode causar bloqueio de substâncias transmissoras. Nesse contexto, o Hg pode comprometer a arquitetura neuronal ao se ligar aos microtúbulos intracelulares. Há estudos em animais que comprovam que o mercúrio se aglomera em células piramidais, astrócitos e neurônios e é disposto na retina, no nervo óptico, no cerebelo e nos lobos frontal e occipital do cérebro. Sabe-se, também, que distinções nos níveis de exposição ou vulnerabilidade e variações genéticas podem explicar o motivo de haver níveis de comprometimento. (FELL et al., 2016)

### 3.3. CONSEQUÊNCIAS NEUROLÓGICAS DA INTOXICAÇÃO POR HG

O Hg possui o potencial de causar danos a diversos órgãos e sistemas, como inflamações do trato gastrointestinal, degeneração gordurosa do fígado e rins e ainda disfunção pulmonar aguda. Os órgãos a serem afetados são determinados pela forma química do Hg à qual o indivíduo foi exposto, sendo o sistema nervoso central seu principal alvo, com maior comprometimento do córtex cerebral e do córtex cerebelar e danos em menor escala ao tronco encefálico e à medula espinhal. Com base nisso, em relação ao metilmercúrio, em decorrência do seu caráter neurotóxico, as manifestações clínicas típicas de intoxicação são ataxia cerebelar, disartria, constrição do campo visual e distúrbios auditivos, podendo ocorrer tetraplegia, coma e morte em casos mais graves. Se tratando do Hg inorgânico os sinais de neurotoxicidade apresentados a partir da sua inalação são: tremores, irritabilidade, redução da condução nervosa, diminuição das habilidades psicomotoras e fala trêmula. Adicionalmente, efeitos deletérios secundários da exposição ao Hg orgânico envolvem neurotransmissão química prejudicada, alterações na homeostase iônica e eventos oxidativos. (ANDRADE et al., 2017; FARINA; ASCHNER, 2017; TAKAHASHI et al., 2017; ARRIFANO et al., 2018; JACKSON, 2018; TSAKIRIS, 2018; YORIFUJI; TAKAOKA; GRANDJEAN, 2018; ALBERS et al., 2020; Yawei et al., 2021)

Grande parte dos efeitos deletérios anteriormente citados estão relacionados ao potencial pró-oxidativo do MeHg. As principais consequências neurotóxicas relativas a essas propriedades consistem na interrupção da homeostase em distintos sistemas neurotransmissores. Um dos sistemas afetados é o dopaminérgico, no qual os receptores de dopamina sofrem redução da sua funcionalidade no corpo estriado dos núcleos da base, outro exemplo é o sistema colinérgico, que sofre efeito inibitório do metilmercúrio nos receptores muscarínicos, o GABAérgico também sofre interrupção de sua homeostase nesse contexto, sendo esses três os principais sistemas afetados. Por sua vez, o sistema glutamatérgico também é suscetível aos danos oxidativos, este neurotransmissor afeta diretamente o desenvolvimento, a aprendizagem, a memória e a resposta a lesões, havendo consequente comprometimento destas funções. Já foi observado que compostos antioxidantes evitam os efeitos neurotóxicos causados pelo Hg orgânico, em contraste com o aumento da vulnerabilidade de células cerebelares em

resposta à expressão reduzida de enzimas antioxidantes, fatores que fortalecem a perspectiva do estresse oxidativo como fator crucial na neurotoxicidade induzida pelo MeHg. (FARINA; ASCHNER, 2017; TAKAHASHI et al., 2017)

Devido à capacidade do Hg em atravessar a barreira placentária, a exposição de gestantes ao MeHg pode acarretar no desenvolvimento da Doença de Minamata congênita, assim denominada em virtude do grave envenenamento ocorrido na cidade japonesa de mesmo nome, em 1956. O cérebro fetal é mais suscetível à neurotoxicidade do Hg do que o do adulto, sendo afetado com inibição da divisão dos neurônios, o que afeta a citoarquitetura cerebral em desenvolvimento. Pacientes com Minamata congênita nascem com condições semelhantes à paralisia cerebral, apresentando sintomas como deficiência intelectual, disartria, ataxia, distúrbio de marcha, reflexo patológico e movimentos involuntários. (JACKSON, 2018; TSAKIRIS, 2018; YORIFUJI; TAKAOKA; GRANDJEAN, 2018)

Já em relação à Doença de Minamata no adulto, quando buscamos pelos achados neuropatológicos relacionados à intoxicação por mercúrio os mais comuns são os edemas cerebrais, principalmente encontrados ao longo de sulcos profundos e nas fissuras do córtex, como as fissuras calcarinas, giro pós-central, giro pré-central e giro temporal transverso e mudanças isquêmicas com necrose e perda neuronal atrelada aos distúrbios de perfusão. Ademais, muitos pacientes relatam perda auditiva devido a lesão na área auditiva primária. Já no cerebelo, encontramos atrofia e perda da camada de células granulares sem mudanças patológicas na camada de Purkinje que mantém relativa preservação. (FUJIMURA; USUKI, 2017; YOSHIDA et al., 2017; JACKSON, 2018; ALBERS et al., 2020)

Em relação à neurotoxicidade do Hg, há evidências de um achado clínico de 1970 acerca de uma mulher, enfermeira odontológica, de aproximadamente 30 anos que teve intoxicação por mercúrio em decorrência da exposição ao vapor de amálgama de cobre durante a atividade laboral e levou cerca de 30 anos para descobrir a causa dos sintomas. A paciente, ao decorrer do tempo, apresentou sintomas de tosse intensa, dor de cabeça, fadiga crescente, gosto metálico em sua boca, tremor intermitente, visão turva, visão de cores prejudicada, esquecimento, dificuldades cognitivas crescentes, diminuição da concentração e da memória, estrabismo, espasmos musculares e fasciculações menores na garganta, pescoço e braços. Alguns dos sintomas, como dor

de cabeça, tosse e falta de ar, diminuíram após ela ser afastada do emprego e foram parcialmente reversíveis; o tremor, as dificuldades cognitivas e os distúrbios visuais, no entanto, não tiveram essa reversibilidade. Por fim, foi concluído, por especialistas da saúde, que a exposição ao mercúrio foi o bastante para causar uma encefalopatia tóxica. (FELL et al., 2016)

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após análise da amostra bibliográfica que compôs este estudo, evidenciamos que a exposição humana ao mercúrio (Hg) afeta as funções neurológicas tanto a nível periférico quanto a nível central e de neurodesenvolvimento, sendo o grau de toxicidade expresso de acordo com a forma química, a dose e o tempo de contato com esse metal. Dito isso, apesar de existirem lacunas em relação à neurotoxicidade do MeHg, sabe-se que a neurodegeneração se dá devido à capacidade pró-oxidativa de tal composto, que afeta principalmente o cérebro, podendo acumular-se em estruturas como astrócitos, neurônios, nervo óptico, mas afeta principalmente o córtex cerebral e cerebelar.

Dessa forma, constatou-se que essa ação oxidativa tem como consequência diversos sinais e sintomas, especialmente relacionados à neurotransmissão por reduzir a ação dos sistemas dopaminérgico, colinérgico, GABAérgico e glutamatérgico. Além disso, é comum a ocorrência de distúrbios auditivos e visuais, atrofia cerebelar, edema cerebral, tremores e espasmos musculares, diminuição da concentração e memória, entre outros. É válido enfatizar, ainda, que os fetos são mais susceptíveis aos efeitos da exposição por esse metal uma vez que desenvolvem a Minamata congênita com sérias repercussões sobre o cérebro em desenvolvimento.

## REFERÊNCIAS

- ALBERS, Anne et al. Another umbrella murder?—A rare case of Minamata disease. *Forensic Science, Medicine and Pathology*, v. 16, n. 3, p. 504-509, 2020.
- ANDRADE, V.M. et al. Neurotoxicity of Metal Mixtures. *Adv Neurobiol*, v. 18, p. 227-265, 2017.
- ARRIFANO, Gabriela de Paula Fonseca et al. Assessing mercury intoxication in isolated/remote populations: Increased S100B mRNA in blood in exposed riverine inhabitants of the Amazon. *Neurotoxicology*, v. 68, p. 151-158, 2018.

- ARRIFANO, Gabriella de Paula F. et al. Role for apolipoprotein E in neurodegeneration and mercury intoxication. *Front Biosci*, v. 1, n. 10, p. 229-241, 2018.
- BJØRKlund, Geir et al. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic. *Archives of Toxicology*, v 91, n. 12, p.3787-3797, 2017.
- BOSE-O'REILLY, S. 1637b Health effects of mercury poisoning among miners and families in asgm. 2018.
- BOSE-O'REILLY, Stephan et al. Signs and symptoms of mercury-exposed gold miners. *Int J Occup Med Environ Health*, v. 30, n. 2, p. 249-269, 2017.
- CECCATELLI, Sandra; DARÉ, Elisabetta; MOORS, Michaela. Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis. *Chemico-biological interactions*, v. 188, n. 2, p. 301-308, 2010.
- CLARKSON, Thomas W. The three modern faces of mercury. *Environmental health perspectives*, v. 110, n. suppl 1, p. 11-23, 2002.
- CLARKSON THOMAS, W.; LASZLO, Magos; MYERS GARY, J. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations. *N Engl J Med*, v. 349, n. 18, p. 1731-1737, 2003.
- EKINO, Shigeo et al. Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *Journal of the neurological sciences*, v. 262, n. 1-2, p. 131-144, 2007.
- FARINA, Marcelo; ASCHNER, Michael. Methylmercury-induced neurotoxicity: focus on pro-oxidative events and related consequences. *Neurotoxicity of Metals*, p. 267-286, 2017.
- FELL, Anne Kristin Møller; EIKELAND, Randi; AASETH, Jan Olav. A woman in her thirties with cough, tremor, agitation and visual disturbances. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 2016.
- FUJIMURA, Masatake; USUKI, Fusako. Site-specific neural hyperactivity via the activation of MAPK and PKA/CREB pathways triggers neuronal degeneration in methylmercury-intoxicated mice. *Toxicology letters*, v. 271, p. 66-73, 2017.
- GAIOLI, Graciela M. et al. Heavy metals in the environment: Guillain-Barre like syndrome. *Archivos argentinos de pediatría*, v. 118, n. 1, p. e48-e52, 2020.
- GO, Suzuna et al. Methylmercury causes epigenetic suppression of the tyrosine hydroxylase gene in an in vitro neuronal differentiation model. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 502, n. 4, p. 435-441, 2018.
- GRANDJEAN, Philippe; HERZ, Katherine T. Methylmercury and brain development: imprecision and underestimation of developmental neurotoxicity in humans. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, v. 78, n. 1, p. 107-118, 2011.

- IWATA, Toyoto et al. Characteristics of hand tremor and postural sway in patients with fetal-type Minamata disease. **The Journal of toxicological sciences**, v. 41, n. 6, p. 757-763, 2016.
- JACKSON, Alan C. Chronic neurological disease due to methylmercury poisoning. **Canadian Journal of Neurological Sciences**, v. 45, n. 6, p. 620-623, 2018.
- LOHREN, Hanna et al. Neurotoxicity of organic and inorganic mercury species—effects on and transfer across the blood-cerebrospinal fluid barrier, cytotoxic effects in target cells. **Perspect Sci**, v. 3, p. 21-2, 2015.
- NAKAZAWA, Koyomi et al. Human health risk assessment of mercury vapor around artisanal small-scale gold mining area, Palu city, Central Sulawesi, Indonesia. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 124, p. 155-162, 2016.
- NORDBERG, Gunnar F.; FOWLER, Bruce A.; NORDBERG, Monica (Ed.). **Handbook on the Toxicology of Metals**. Academic press, 2014.
- O'MALLEY, Gerald F. The blood of my veins—mercury, Minamata and the soul of Japan. **Clinical Toxicology**, v. 55, n. 8, p. 934-938, 2017.
- PINO, A. et al. Determination of mercury in hair of children. **Toxicology letters**, v. 298, p. 25-32, 2018.
- POHL, Hana R.; RONEY, Nickolette; ABADIN, Henry G. 10 Metal Ions Affecting the Neurological System. In: **Metal Ions in Toxicology: Effects, Interactions, Interdependencies**. De Gruyter, 2015. p. 247-262.
- SALLON, Sarah et al. Is mercury in Tibetan Medicine toxic? Clinical, neurocognitive and biochemical results of an initial cross-sectional study. **Experimental Biology and Medicine**, v. 242, n. 3, p. 316-332, 2017.
- SANTA-RIOS, Andrea et al. Dried blood spots to characterize mercury speciation and exposure in a Colombian artisanal and small-scale gold mining community. **Chemosphere**, v. 266, p. 129001, 2021.
- SPULBER, S. et al. Methylmercury interferes with glucocorticoid receptor: potential role in the mediation of developmental neurotoxicity. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 354, p. 94-100, 2018.
- TAKAHASHI, Tetsuya et al. Methylmercury causes blood-brain barrier damage in rats via upregulation of vascular endothelial growth factor expression. **PLoS One**, v. 12, n. 1, p. e0170623, 2017.
- TSAKIRIS, Kleonikos A. Saint Ioannis Lampadistis, the first possible case of blindness due to organic mercury poisoning in history. **Journal of medical biography**, v. 26, n. 3, p. 207-210, 2018.

YAWEI, Sun et al. Epidemiology, clinical presentation, treatment, and follow-up of chronic mercury poisoning in China: a retrospective analysis. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 22, n. 1, p. 1-9, 2021.

YILMAZ, Omer Hinc et al. Assessment of the cardiac autonomic nervous system in mercury-exposed individuals via post-exercise heart rate recovery. **Medical Principles and Practice**, v. 25, n. 4, p. 343-349, 2016.

YORIFUJI, Takashi et al. Neurological and neurocognitive functions from intrauterine methylmercury exposure. **Archives of environmental & occupational health**, v. 71, n. 3, p. 170-177, 2016.

YORIFUJI, Takashi; TAKAOKA, Shigeru; GRANDJEAN, Philippe. Accelerated functional losses in ageing congenital Minamata disease patients. **Neurotoxicology and teratology**, v. 69, p. 49-53, 2018.

YOSHIDA, Eiko et al. Methylmercury promotes prostacyclin release from cultured human brain microvascular endothelial cells via induction of cyclooxygenase-2 through activation of the EGFR-p38 MAPK pathway by inhibiting protein tyrosine phosphatase 1B activity. **Toxicology**, v. 392, p. 40-46, 2017.



# CAPÍTULO VIII

## A VULNERABILIDADE YANOMAMI À NEUROTOXICIDADE POR MERCÚRIO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-8

Jordana Dutra da Silva <sup>1</sup>

Iara Oliveira Costa <sup>2</sup>

Bruna Sampaio Lopes Costa <sup>3</sup>

Maria Heloísa Bezerra Vilhena <sup>3</sup>

Bárbara Vilhena Montenegro <sup>3</sup>

Michelle Sales Barros de Aguiar <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual de Roraima – UERR

<sup>2</sup> Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário Christus - UNICHRISTUS

<sup>3</sup> Graduanda do curso de Medicina. Centro Universitário de João Pessoa – UNIPÊ

<sup>4</sup> Doutora em Biotecnologia e Inovação em Saúde. Instituto Michelle Sales – IMS

### RESUMO

O Mercúrio é um metal pesado, bioacumulativo e neurotóxico, ainda usado na prática de extração do ouro. O Rio Uraricoera em Roraima é considerado plácer, um alvo da mineração com mercúrio, que banha as terras dos Yanomami, cuja alimentação consiste no consumo de peixes desse rio contaminado. Portanto, a avaliação neurológica desses indivíduos é de extrema importância para direcionar tratamentos e políticas públicas. O objetivo foi descrever a via de contaminação pelo mercúrio, sua neurotoxicidade e vulnerabilidade Yanomami a esta condição. Para isso, realizou-se uma revisão de literatura no PubMed, BVS, Scielo, *Science Direct* e *Google Scholar* com os descritores “Intoxicação do Sistema Nervoso por Mercúrio” AND “Povos Indígenas”. Durante a extração de ouro, 20% do mercúrio permanece no rio e 80% evapora, contaminando os indígenas pela contaminação dos peixes (alimentação) e atmosfera (inalação). O Mercúrio entra na corrente sanguínea, ultrapassa a barreira hematoencefálica transforma-se no cátion ( $Hg^{+2}$ ), alterando proteínas estruturais e neurotransmissores e inibindo seletivamente a recaptação de glutamato pelos neurônios, o que provoca distúrbios de desenvolvimento e neuropsíquicos como ansiedade, irritabilidade, depressão, insônia, discinesias, convulsões e transtorno de personalidade, modificando seus hábitos de vida. A extração utilizando mercúrio é ilegal, mas há pouca fiscalização e estudos sobre o tema nessa região brasileira. O mercúrio é neurotóxico e elevado na atmosfera e rios Yanomami devido ao garimpo ilegal, vulnerabilizando e adoecendo essa população.

**Palavras-chave:** Barreira Hematoencefálica. Intoxicação do Sistema Nervoso por Mercúrio. Mineração. Povos Indígenas.

## 1. INTRODUÇÃO

O mercúrio é um metal pesado que ainda é usado, de forma intensa e ilegal, na prática de extração do ouro na região Amazônica. Esse processo de mineração pode causar impactos no clima global e regional, na biodiversidade e no ecossistema, já que, cerca de 80% da quantidade de metal utilizado é perdido para o meio ambiente, o que afeta, sobretudo, populações que mantém tradições relacionadas à natureza passadas por gerações, como os indígenas Yanomami (RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020; BASTA et al., 2020).

Esse metal, quando em contato com a água, passa por um processo de metilação promovido pela ação fotoquímica e pelos microrganismos anaeróbios presentes na água, transformando-se em metilmercúrio, que é a forma mais perigosa tanto para os humanos e o ecossistema, pela sua capacidade de bioacumulação e biomagnificação em cadeias aquáticas, podendo contaminar os seres humanos pela ingestão de peixes (CHAPMAN; CHAN, 2000; BASTA et al., 2020; MENDES et al., 2020). Quando no corpo humano, ele tem a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica, sendo tóxico para o sistema nervoso central, podendo gerar déficits que são, muitas vezes, irreversíveis (CHAPMAN; CHAN, 2000; MENDES et al., 2020).

O Rio Uraricoera localizado no noroeste de Roraima, na Amazônia brasileira, é considerado plácer, em alvo da mineração com mercúrio, que banha as terras dos Yanomami, cuja alimentação consiste no consumo de peixes desse rio contaminado (RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020). Estudos demonstram que esses indígenas apresentam índices preocupantes de contaminação por mercúrio, sobretudo, sob a forma de metilmercúrio, que pode gerar danos permanentes à saúde desses indivíduos (RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020). Logo, a avaliação do grau de contaminação e do estado de saúde, principalmente, neurológico, é de extrema importância para direcionar tratamentos e políticas públicas.

O objetivo deste estudo é descrever a via de contaminação pelo mercúrio, sua neurotoxicidade e vulnerabilidade Yanomami a esta condição.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter descritivo e qualitativo. Adotou-se como estratégia de busca a aplicação dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH) “Intoxicação do Sistema Nervoso por Mercúrio” e “Povos Indígenas” e seus correspondentes em inglês combinados entre si pelo operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão consistiram em: artigos e cartilhas disponíveis na íntegra e textos escritos no idioma inglês ou português. Os critérios de exclusão, por sua vez, foram: duplicatas; estudos com resultados inconclusivos e pesquisas que não respondessem ao nosso objetivo. Optou-se por também utilizar fontes bibliográficas referenciadas nos artigos incluídos no nosso estudo.

Utilizaram-se dados e informações extraídos das bases de dados eletrônicas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Science Direct*. Posteriormente, foi realizada uma busca no *Scholar Google*, em que foram obtidos 33 artigos após a aplicação dos descritores em saúde supracitados combinados com o termo “Yanomami”. Também foram acessadas fontes abalizadas contendo textos jornalísticos.

Após a avaliação dos trabalhos segundo os critérios de inclusão e exclusão, foram utilizados para compor a discussão da nossa pesquisa 19 estudos. A busca e interpretação das fontes bibliográficas ocorreu no mês de agosto de 2021.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. USO DE MERCÚRIO NA EXTRAÇÃO DE OURO NA TERRA YANOMAMI

O povo Yanomami vive na porção oeste de Roraima e no norte do Amazonas, tendo sua terra homologada por decreto, desde 1992. Nela, corre o Rio Uraricoera, um ponto de concentração de ouro. Em 2018, houve a primeira denúncia da existência de garimpeiros na terra, o que foi corroborado por documentos da Fundação Nacional do Índio (FUNAI) (RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020).

A luta entre garimpeiros ilegais e os Yanomami é histórica e não velada, sendo a FUNAI e as autoridades governamentais e de segurança do país avisadas inúmeras vezes. Demarcações mostram que 500 hectares de terras Yanomami foram degradadas somente no ano de 2020, somando-se 2400 hectares com outros anos. Essa invasão e a

atividade do garimpo contam, hoje, com materiais sofisticados, o que leva a liderança da Associação Yanomami a associar o garimpo a empresários e ao próprio governo do Brasil e do estado de Roraima (RIBEIRO; FARIAS, 2021).

Gás lacrimogêneo, palavras homofóbicas, armas de fogo, entre outros artifícios, como matar um cachorro dos indígenas, que é o mesmo que matar um membro de sua família para os Yanomami, são usados para atacá-los. A FUNAI alega que proporciona segurança, argumento rebatido pelos indígenas, pelo fato da sede da FUNAI se encontrar a 150 km de distância do local dos ataques. A região do Palimiú é alvo de várias embarcações de garimpeiros que chegam pelo Rio Uraricoera, atirando nos Yanomami (RAQUEL, 2021).

Além de todo o desrespeito aos povos Yanomami, o garimpo ilegal traz consigo outro veneno que pode extinguir a etnia, o mercúrio. O mercúrio é um agente químico utilizado pelos garimpeiros no processo de extração do ouro, pois se liga a ele, podendo ser posteriormente separado, através do seu aquecimento, ocorrendo uma vaporização do mercúrio ao ar livre (SOUZA; LINS, 1989). Essa prática acaba contaminando o rio que banha essas terras e serve de fonte de sobrevivência aos indígenas, e contamina também a atmosfera. Por sensoriamento remoto, o rio Uraricoera concentra 52% da área degradada pelo garimpo, vulnerabilizando os Yanomami ao mercúrio (RIBEIRO; FARIAS, 2021).

Nesse processo de extração, 20% do mercúrio acaba despejado diretamente no rio, mas o restante se acumula na atmosfera durante o processo de amalgamação. Isso contamina a cadeia alimentar do povo da região, através da precipitação nas lavouras ou mesmo pelo consumo dos peixes do rio diretamente contaminados (BARBOSA; DÓREA, 1998). O que ocorre desde a “corrida do ouro” na região, com início em 1980 (ARRIFANO et al., 2018).

### 3.2. INTOXICAÇÃO POR MERCÚRIO

O mercúrio é um agente neurotóxico, capaz de atravessar as barreiras hematoencefálicas e hematoplacentárias do indivíduo, provocando diversas alterações no organismo (RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020). Esses efeitos podem se manifestar tanto a curto quanto a longo prazos, pois o mercúrio tem um ciclo biogeoquímico que o faz circular entre solo, ar e água, sendo transportado e

contaminando água, alimentos, animais e os seres humanos. Além disso, sua acumulação nos tecidos orgânicos tem eliminação lenta (GUZMÁN, 2020).

A absorção pode ocorrer através da pele, quando há o contato direto com o elemento químico, assim como pela inalação, quando ocorre uma exposição aos vapores do mercúrio, e também pela ingestão de alimentos contaminados, como águas e peixes dos rios ou lavouras contaminadas pela precipitação da água com o mercúrio acumulado na atmosfera, caracterizando a exposição ambiental e, nesse meio, a maior parte se encontra na forma de metilmercurio (MeHg) (GUZMÁN, 2020; XU et al., 2020). Dessa forma, podemos ter intoxicações agudas, quando o indivíduo é exposto a uma grande quantidade de mercúrio de uma só vez, e as intoxicações crônicas, quando essa exposição ocorre em baixas concentrações, mas durante um longo período, que é a forma mais comum de impacto aos povos indígenas nas áreas de mineração.

Quando o metilmercúrio (MeHg) é ingerido, ele é capaz de bioacumular e biomagnificar no tecido muscular dos peixes, ao longo da cadeia trófica. Isso torna a ingestão de peixes a maior fonte de contaminação humana, da forma mais tóxica do mercúrio, que é o MeHg (MENDES et al., 2020). Podemos acompanhar a quantificação de mercúrio e seus metabólicos através do biomonitoramento, uma ferramenta importante para analisar o risco à saúde dos indivíduos expostos (LINO et al., 2018).

Tanto o elemento mercúrio quanto o MeHg são tóxicos para o sistema nervoso. A maior parte do MeHg é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, de modo que alcança a corrente sanguínea e é distribuído para os tecidos adiposos, acumulando e provocando efeitos tóxicos importantes. Além disso, a inalação do vapor de mercúrio, que ocorre principalmente durante o processo de amalgamação, causa efeitos graves nos sistemas nervoso, digestivo e imune, além de afetar pulmões e rins. Essa exposição pode causar vômitos, diarréia, sintomas neurológicos, psíquicos, como alteração da personalidade, ansiedade, insônia, irritabilidade, anorexia, tremores faciais, que podem se estender para membros, além de transtornos renais. Além disso, no caso de um envenenamento agudo, a exposição pode levar ao óbito (WHO, 2007; RAMOS; OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020).

A intoxicação por mercúrio pode se manifestar com alterações nos sistemas neurosensoriais, como a gustação; alterações psicoafetivas, como ansiedade, estresse,

irritabilidade, insônia e depressão; alterações visuais e ainda efeitos tóxicos ao trato gastrointestinal, pâncreas, fígado, rins, coração (GUZMÁN, 2020).

Crianças e gestantes merecem uma atenção ainda mais importante: as primeiras são especialmente vulneráveis e podem ser expostas diretamente, ao se alimentarem de peixes contaminados por MeHg, além de deixá-las mais susceptíveis a comprometimentos sérios para seu desenvolvimento cognitivo e físico, devido aos transtornos gastrointestinais de má absorção de nutrientes que a intoxicação causa (GIBB; O'LEARY, 2014). Nas gestantes, o MeHg bioacumulado nos peixes, ao ser consumido, pode causar efeitos neurológicos importantes no feto, sendo a exposição transplacentária uma das mais perigosas, porque o sistema neurológico fetal ainda está em desenvolvimento e é mais sensível. Sintomas neurológicos dessa intoxicação incluem retardo mental, convulsões, perda de visão e audição, retardo no desenvolvimento, distúrbios de linguagem e perda de memória. Nas crianças, a exposição ao mercúrio pode levar ainda à acroдинia, uma síndrome caracterizada por extremidades vermelhas e dolorosas (WHO, 2007). Esses fatores são destacados como razão das crianças não conseguirem atingir crescimento satisfatório, de modo que jovens ribeirinhos têm maior risco à baixa estatura (MENDES et al., 2020).

### 3.3. IMPACTO DA CONTAMINAÇÃO DO POVO YANOMAMI POR MERCÚRIO

O garimpo ilegal na terra indígena dos Yanomami cresce de forma exponencial nos últimos anos. Só no primeiro trimestre de 2021 a devastação visível correspondeu a 200 hectares, cerca de 10% de todo dano acumulado em dez anos. A área total ocupada pela mineração ilegal hoje em dia é cerca de 2.400 hectares. Se continuar no mesmo ritmo do primeiro trimestre, ao final de 2021 pode atingir 800 hectares, metade da área destruída da floresta até 2019 (SERVA, 2021).

Um estudo realizado pela Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Ensp/Fiocruz) na população indígena Yanomami constatou presença de mercúrio em 56% das mulheres e crianças da região de Maturacá, no Amazonas. As 272 amostras de cabelo analisadas superaram o limite de 2 microgramas de mercúrio por grama de cabelo tolerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (LEONEL, 2019).

Em relação ao ciclo de idade, entre os Yanomami, foi possível identificar uma associação positiva entre as concentrações de mercúrio no cabelo e a idade dos

indivíduos. Nas crianças, a mediana foi 6,8 $\mu$ g e nos adultos a mediana foi 16,0 $\mu$ g. Ou seja, quanto maior a idade, maior o tempo de exposição e maiores os níveis de contaminação (FIOCRUZ, 2016). Os adolescentes indígenas apresentaram maior prevalência na exposição ao mercúrio de 57,4% em comparação com as crianças. Uma das possíveis explicações é a transição alimentar das comunidades ribeirinhas, mais perceptível em crianças que recebem o auxílio governamental, o que favorece a aquisição de uma variedade maior de alimentos. Enquanto isso, os adolescentes estão mais expostos ao consumo do peixe, em decorrência da autonomia com a própria alimentação, da pesca como meio de sobrevivência e do contato maior com áreas de garimpo (MENDES et al., 2020).

A percepção da contaminação dos peixes pode levar os indígenas a mudar seu padrão alimentar, substituindo a fonte proteica por carboidratos menos nutritivos e associados a uma vida menos ativa e sedentária (WHEALEY; WHEATLEY, 2000). Entre populações tradicionais do mundo, a alteração drástica do estilo de vida e padrão alimentar aumentou a ocorrência de doenças cardiovasculares e consumo de álcool, demonstrando a importância de uma abordagem holística para a compreensão de fatores físicos e sociais que impactam a saúde e qualidade de vida dos povos indígenas (SHAMLAYE et al., 1995).

Ao analisar os registros do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN) dos Yanomami, é possível relatar a prevalência de desnutrição crônica que ultrapassa 85% das crianças menores de 5 anos. A carência nutricional, associada à anemia e o consequente comprometimento do sistema imunológico, potencializam a absorção do mercúrio no organismo humano e consequentemente ampliam seu potencial de toxicidade (PANTOJA et al., 2014). A exposição deixa as crianças e os adolescentes mais sujeitos a comprometimentos cognitivos e físicos, sendo fatores importantes quando analisamos a baixa estatura dessa população. Nesse âmbito, os jovens ribeirinhos apresentaram 32% de risco e baixa estatura com exposição grave ao mercúrio (MENDES et al., 2020).

Em decorrência de todos esses impactos provocados pela intoxicação por mercúrio, surgiu a Convenção de Minamata, que tem como objetivo proteger a saúde humana e o ambiente dos eventos adversos da exposição a esse agente. Para atingir esse objetivo, é necessário medidas que incluem a proibição da abertura de novas fontes

de mercúrio, a eliminação progressiva das já existentes, medidas de controle sobre as emissões atmosféricas, e a regulamentação internacional sobre o setor informal da mineração artesanal e de ouro em pequena escala (FIOCRUZ, 2016).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mercúrio representa uma das principais fontes de neurointoxicação devido à capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e a placenta. Sabe-se que tal elemento químico é encontrado em altas concentrações nos rios que servem de fonte de pesca e banho para as populações ribeirinhas, sendo os povos Yanomami um dos mais afetados pelos efeitos deletérios da intoxicação.

Dentre os efeitos da neurointoxicação, destacam-se os danos irreversíveis no neurodesenvolvimento de crianças; depressão; alucinações; perda de memória e tremor de extremidades.

A presença de mercúrio em níveis acima do tolerado pela saúde humana representa um problema socioambiental grave e ainda negligenciado pelo Governo Brasileiro. Apesar de haver leis que amparam os direitos dos Yanomami, ainda ocorre a invasão de terras indígenas com o propósito de extrair ouro, para o qual se utiliza mercúrio, o que vem associado a outras problemáticas, como a modificação da vegetação, a qual culmina em desflorestamento, e como a interferência nos costumes e tradições dos povos nativos que habitam a região.

## REFERÊNCIAS

- ARRIFANO, G. P. F. et al. Susceptibilidade genética à neurodegeneração na Amazônia: genotipagem da apolipoproteína E em populações vulneráveis expostas ao mercúrio. *Frontiers in genetics*, vol. 9 285. 27 de julho de 2018. DOI: 10.3389 / fgene.2018.00285. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073741/>. Acesso em: 24 ago. 2021.
- BARBOSA A. C.; DÓREA J. G. Indices of mercury contamination during breast feeding in the Amazon Basin. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 71-79, oct. 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21781883/>. Acesso em: 24 ago. 2021.
- BASTA, P. C. et al. **Impacto do mercúrio em áreas protegidas e povos da floresta na Amazônia Oriental: Uma abordagem integrada saúde-ambiente.** Aspectos

- Metodológicos e Resultados Preliminares, p. 1-140, out. 2020. Disponível em: <http://www.ufopa.edu.br/media/file/site/ufopa/documentos/2020/226fa7f4de179c4dc5ac6f21d706dc94.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2021.
- CHAPMAN, L.; CHAN, H. M. The influence of nutrition on methyl mercury intoxication. **Environmental health perspectives**, v. 108, n. suppl 1, p. 29-56, mar. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s129>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.00108s129>. Acesso em: 23 ago. 2021.
- FIOCRUZ. **Avaliação da exposição ambiental ao mercúrio proveniente de atividade garimpeira de ouro na terra indígena Yanomami, Roraima, Amazônia, Brasil**. Rio de Janeiro. 2016. Disponível em: <https://agencia.fiocruz.br/pesquisador-fala-sobre-estudo-que-analisou-exposicao-ao-mercurio-por-indigenas-0>. Acesso em: 23 ago. 2021
- GIBB, H.; O'LEARY, K. G. Mercury exposure and health impacts among individuals in the artisanal and small-scale gold mining community: a comprehensive review. **Environ Health Perspect**, v. 122, n. 7, p. 667-672, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1307864>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.1307864>. Acesso em: 24 ago. 2021.
- GUZMÁN, D,B,M. **Estudo da exposição ambiental ao mercúrio utilizando biomarcadores: uma contribuição para o estabelecimento de valores de referência em conscritos do Exército Brasileiro residentes no município do Rio de Janeiro-RJ**. Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2020.
- LEONEL, F.. Contaminação por mercúrio se alastrá na população Yanomami. **Fiocruz**, 2019. Disponível em: <http://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/46979>. Acesso em: 24 ago. 2021
- LINO A.S. *et al.* Mercury and selenium in fishes from the Tapajós River in the Brazilian Amazon: An evaluation of human exposure. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**; v.48, p.196-201, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.04.012>, Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X18301913?casa\\_token=AjKkqYWHyd0AAAAA:uFUGmwfbHJT9IjmO2I7jjiScmLzidQHDzwMKV22SA8m6PywhyK7vmNGGKzukL4wBwjx\\_p4xvqb6u](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X18301913?casa_token=AjKkqYWHyd0AAAAA:uFUGmwfbHJT9IjmO2I7jjiScmLzidQHDzwMKV22SA8m6PywhyK7vmNGGKzukL4wBwjx_p4xvqb6u). Acesso em: 24 ago. 2021.
- MENDES, V. A. *et al.* Prevalência e fatores associados à exposição ao mercúrio em comunidades ribeirinhas na Amazônia Ocidental Brasileira. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, supl. 5, e20200100, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0100>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/YtRYDxtsTSfRBW86JsVzv8B/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 ago. 2021.

PANTOJA, L. N.; ORELLANA, J. D. Y.; LEITE, M.S.; BASTA, P. C. Cobertura do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional Indígena (SISVAN-I) e prevalência de desvios nutricionais em crianças Yanomami menores de 60 meses, Amazônia, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, 2014; v. 14, p. 53-63. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1519-38292014000100005>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/GxCm7Vx7J3q8LqK9xfvcB6K/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 24 ago. 2021.

RAMOS, A. R. A.; OLIVEIRA, K. A.; RODRIGUES, F. S. Mercúrio nos Garimpos da Terra Indígena Yanomami e Responsabilidades. **Revista Ambiente e Sociedade**, v. 23, e03262, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4422asoc20180326r2vu2020L5AO>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/asoc/a/Kbrq95pYDnwGD8DVVxYqtsm/abstract/?lang=pt#>. Acesso em: 23 ago. 2021.

RAQUEL, M. Garimpeiros invadem comunidade Yanomami em RR e matam cachorro como forma de ameaça. **Brasil de Fato**, São Paulo, 11 de jun. de 2021. Disponível em: <https://www.brasildefato.com.br/2021/06/11/garimpeiros-invadem-comunidade-yanomami-em-rr-e-matam-cachorro-como-forma-de-ameaca>. Acesso em: 22 de ago. 2021.

RIBEIRO, M. F.; FARIAS, E.. **Garimpo na Terra Yanomami põe em risco indígenas isolados**. 2021. Disponível em: <https://amazoniareal.com.br/garimpo-na-terra-yanomami-poe-em-risco-indigenas-isolados/>. Acesso em: 24 ago. 2021.

SERVA, L.. Garimpo ilegal e devastação crescem na terra indígena Yanomami. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 24 de mai. 2021. Disponivel em: <https://www1.folha.uol.com.br/ambiente/2021/05/garimpo-ilegal-e-devastacao-crescem-na-terra-indigena-yanomami.shtml>. Acesso em: 24 de ago. 2021.

SOUZA, V. P. de; LINS, F. A. F. **Recuperação do ouro por amalgamação e cianetação: problemas ambientais e possíveis alternativas**. Rio de Janeiro: CETEM/CNPq, 1989. Disponível em: <http://mineralis.cetem.gov.br/bitstream/cetem/193/1/stm-44.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2021.

SHAMLAYE, C. F. et al. The Seychelles child development study on neurodevelopmental outcomes in children following in utero exposure to methylmercury from a maternal fish diet: back-ground and demographics. **Neurotoxicology**, [S.I.], v. 16, n. 4, p. 597-612, 1995. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/8714866>. Acesso em: 24 ago. 2021.

WHEATLEY, B.; WHEATLEY, M. A. Methylmercury and the health of indigenous peoples: a risk management challenge for physical and social sciences and for public health policy. **The Science of the Total Environment**, v. 259, n. 1-3, p. 23-29, oct.

2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00546-5](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00546-5). Disponível em: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969700005465?casa\\_token=bnLpR1tF7q0AAAAA:hclmpFIUqsFov8qVuKe4qa8xs7geAU0-6\\_mEvgVKoj8\\_mo4KVngRHRSjGoOjEPpDs7Q40IMBO](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969700005465?casa_token=bnLpR1tF7q0AAAAA:hclmpFIUqsFov8qVuKe4qa8xs7geAU0-6_mEvgVKoj8_mo4KVngRHRSjGoOjEPpDs7Q40IMBO). Acesso em: 24 ago. 2021.

World Health Organization. **Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern**. Disponível em: <https://www.who.int/ipcs/features/mercury.pdf>. Acesso em: 24 ago. 2020.

XU, X. *et al.* Dietary exposure assessment of total mercury and methylmercury in commercial rice in Sri Lanka. **Chemosphere**, v. 239, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31505443/>. Acesso em: 24 ago. 2020.



# CAPÍTULO IX

## ASMA OCUPACIONAL: UMA ABORDAGEM TOXICOLOGICA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-9

Ana Lívia Marques Silva<sup>1</sup>

Luíza Vitória da Silva<sup>1</sup>

Johnny do Nascimento Brito<sup>1</sup>

Lia Maria Bastos Peixoto Leitão<sup>2</sup>

Ana Luisa Barbosa de Mendonça<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduando (a) do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina. Centro Universitário Christus – UNICHRISTUS.

<sup>3</sup> Médica pneumologista pediátrica. Hospital Geral de Fortaleza e Hospital Infantil Albert Sabin.

### RESUMO

A asma ocupacional (AO) decorre da exposição a um agente específico no ambiente laboral e figura como uma patologia de elevada prevalência, sobretudo em nações industrializadas, ocasionando ostensivos impactos socioeconômicos. O presente estudo tem como objetivo discutir a definição, os mecanismos fisiopatológicos, os agentes sensibilizantes, o diagnóstico e o tratamento da AO. A pesquisa fundamentou-se na busca de artigos nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e LILACS. Foram selecionados artigos trabalhos publicados entre 2016 e 2021, no idioma inglês ou português e disponíveis na íntegra. A etiologia da AO associa-se à exposição a substâncias de caráter irritante ou, na maioria dos casos, sensibilizante. Os sensibilizantes desencadeiam respostas mediante anticorpos IgE, configurando um quadro de asma ocupacional imunológica e podem ser classificados em alto peso molecular ou baixo peso molecular. O diagnóstico da AO depende da história laboral do indivíduo e exames diagnósticos, como testes de função pulmonar, sendo o padrão ouro o teste de provação com a inalação do agente suspeito. O tratamento da AO consta de medidas farmacológicas e não farmacológicas, sendo a evitação do agente sensibilizante a principal estratégia. Por se tratar de patologia com grande impacto socioeconômico e na qualidade de vida dos pacientes, é essencial que os profissionais de saúde mantenham a suspeição da asma ocupacional dentro dos diagnósticos diferenciais de síndromes respiratórias.

**Palavras-chave:** Asma ocupacional. Sensibilizantes. Asma alérgica. Toxicologia.



## 1. INTRODUÇÃO

A asma consiste em uma doença de curso crônico ocasionada pelo estado de inflamação e hiperresponsividade das vias aéreas, estando associada sobretudo a episódios de sibilos, dispneia e tosse (WU *et al.*, 2019). Figurando como um significativo problema de saúde pública a nível global, estima-se que a asma acometa cerca de 4,3% da população mundial, podendo levar a hospitalizações frequentes e considerável mortalidade, que varia de 2 a 4/100.000 (LOFTUS; WISE, 2015; MENDES *et al.*, 2021).

Por sua vez, a asma ocupacional (AO) caracteriza-se pelo desenvolvimento da doença *de novo*, mediante a exposição inalatória a uma substância específica, produto químico ou agente irritante no ambiente de trabalho (TIOTIU *et al.*, 2020). Trata-se da doença pulmonar ocupacional mais prevalente em nações industrializadas, representando 1 em cada 6 casos de pacientes que desenvolvem asma na idade adulta. Esses indivíduos são mais susceptíveis ao uso de cuidados de saúde, à incapacidade e à consequente perda de renda, apresentando maiores taxas de desemprego do que aqueles cuja asma não se relaciona ao trabalho. Além disso, a AO se associa aos onerosos custos, estimados em US \$1,6 bilhão anuais. (DAO; BERNSTEINS, 2018; PEREČINSKÝ *et al.*, 2018).

Os fatores de risco relacionados à AO podem ser de natureza ambiental, a exemplo da intensidade de exposição aos sensibilizantes, bem como a exposição a vapores, fumos, gás e poeira. Outra classificação possível é a dos fatores de risco individuais, como a atopia, rinite ocupacional prévia, hiperresponsividade das vias aéreas, tabagismo, para o qual as evidências são escassas, e fatores genéticos, com descrição de associação a polimorfismos em vários genes, como o HLA classe II (PRALONG; CARTIER, 2017; CORMIER; LEMIÈRE, 2020).

A AO pode ser ou não induzida por um sensibilizante. Na condição em que ocorre indução, pode ser denominada “asma ocupacional imunológica”, uma vez que ocorre resposta imune à exposição a um determinado sensibilizante. Essa patologia corresponde a 90% dos casos de asma ocupacional e apresenta incidência de 13 a 178 novos casos por milhão de trabalhadores (CORMIER; LEMIÈRE, 2020; TARLO; LEMIERE, 2014).

A asma ocupacional não induzida por sensibilizantes, isto é, não alérgica ou induzida por irritantes, corresponde a menos de 10% dos casos da doença, estando associada a atopias em 88% dos casos. Nessa classificação, observa-se impactos econômicos e psicossociais semelhantes aos oriundos da asma ocupacional alérgica (FRIEDMAN-JIMENEZ; HARRISON; LUO, 2015).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo é abordar, mediante revisão bibliográfica: o conceito de asma ocupacional, os seus mecanismos fisiopatológicos, os agentes sensibilizantes e o diagnóstico.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica desenvolvida sob a forma de revisão narrativa. Esse método de pesquisa apresenta potencial de desenvolver uma base consistente para o avanço do conhecimento, uma vez que integra achados de diferentes estudos, apresentando um poder não observado nos estudos de cunho isolado (SNYDER, 2019).

Para a sua realização, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE e LILACS, utilizando-se os descritores: “Occupational Asthma” e “Toxicology”.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos foram: trabalhos publicados entre 2016 e 2021, no idioma inglês ou português e disponíveis na íntegra. Foram excluídas as publicações que não obedeciam aos critérios de inclusão, artigos duplicados e aqueles que não corresponderam ao escopo da presente pesquisa, mediante análise de título e resumo (Figura 1). Foram encontrados, a partir desses parâmetros, 27 artigos. A análise das informações extraídas dos estudos obtidos foi realizada de forma qualitativa.

Figura 1- Fluxograma da seleção dos artigos utilizados no presente estudo



Fonte: Autoria própria.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. DEFINIÇÃO E ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS DA ASMA OCUPACIONAL

A AO pertence ao conjunto de doenças alérgicas ocupacionais, caracterizadas pelo surgimento de sensibilização aos agentes presentes nos seus locais de trabalho, agregando também a dermatite de contato ocupacional e a rinite ocupacional. A AO pode ser diferenciada da asma exacerbada pelo trabalho, apesar de as duas entidades serem patologias ocupacionais. A AO é causada por um agente específico no local de trabalho e a asma exacerbada pelo trabalho é uma asma pré-existente que piora devido ao contato com agentes presentes no espaço em que o paciente trabalha (KURT; BASARAN, 2020).

A AO induzida por sensibilizante é definida por um início *de novo* ou pela recorrência de uma asma previamente quiescente após o contato com um agente específico no local de trabalho gerar uma sensibilização mediada imunologicamente (VANDENPLAS *et al.*, 2019). Esse processo se inicia com a sensibilização do sistema imunológico após a primeira exposição ao alérgeno e se estabelece com respostas imunológicas alteradas a cada exposição subsequente ao mesmo composto. Os referidos agentes sensibilizantes podem ser classificados em agentes de alto peso molecular (APM - massa molecular > 10 kDa) e de baixo peso molecular (BPM - massa molecular < 10 kDa) (KURT; BASARAN, 2020).

Os anticorpos IgE são fundamentais nesse processo, especialmente quando os sensibilizantes em questão são proteínas. Quando ocorre ligação e reticulação das proteínas alergênicas aos anticorpos IgE presentes nas superfícies de mastócitos e basófilos, anticorpos IgE específicos são produzidos e re-exposições aos sensibilizantes resultam na ativação e degranulação destas células de defesa, bem como na liberação

de seus mediadores. A consequência disso são reações inflamatórias que provocam os sintomas clínicos alérgicos (KIMBER *et al.*, 2018).

Nem sempre é possível demonstrar o papel dos anticorpos IgE na asma ocupacional induzida por alérgenos químicos, pois eles provavelmente agem como haptenos (compostos que não induzem diretamente a produção de anticorpos IgE específicos, pois precisam se ligar a proteínas - geralmente plasmáticas - para induzir uma resposta imune e se tornarem antígenos funcionais). A não detecção de anticorpos IgE na asma ocupacional por alérgenos químicos pode advir de dificuldades técnicas na detecção de anticorpos IgE hapteno-específicos. Deve-se também considerar que outros mecanismos imunológicos podem estar implicados na sensibilização do trato respiratório por agentes químicos. As respostas imunes a alérgenos respiratórios químicos são induzidas também por células T helper 2 (Th2), que, por meio de interleucinas, promovem tanto produção de IgE quanto respostas celulares, sendo este último mecanismo suficiente para garantir a sensibilização do trato respiratório na ausência de IgE (KIMBER *et al.*, 2018).

Deve-se destacar que a exposição geradora de problemas respiratórios não necessariamente ocorre por meio de inalação. A exposição da pele a produtos químicos e até mesmo a proteínas de APM é capaz de induzir a sensibilização do trato respiratório. A via de contato dérmico pode inclusive ser mais efetiva no desenvolvimento desse processo no caso do alérgeno respiratório químico denominado diisocianato de difenilmetano (MDI) (KIMBER *et al.*, 2018).

### 3.2. AGENTES DE ALTO PESO MOLECULAR

Os agentes de APM incluem proteínas tanto de origem animal quanto de origem vegetal (VANDENPLAS *et al.*, 2019). Farinhas, poeiras de grãos e enzimas são exemplos. A relação entre sensibilização do trato respiratório e exposição à farinha está bem estabelecida, sendo frequentes os sintomas de asma relacionados ao trabalho em padeiros (OLIVIERI *et al.*, 2020). Diversos fatores interferem no nível de exposição dos profissionais aos sensibilizantes, devendo-se levar em consideração o tipo e o tamanho do ambiente de trabalho e as tarefas realizadas. Atividades que implicam em maior contato com os agentes, como peneirar farinha e amassar massa, resultam em maiores exposições (VIEGAS *et al.*, 2020).

A exposição ao pó da farinha sujeita o indivíduo ao contato com seus vários constituintes, como partículas antigênicas de trigo, aveia, centeio, arroz ou milho, sendo a  $\alpha$ -amilase e a tripsina derivadas de *Aspergillus* as mais implicadas na “asma de padeiro”. Um estudo feito por VIEGAS *et al.* (2020), que mediou a exposição ocupacional à farinha e a contaminação microbiana em uma pizzaria e em duas pequenas padarias comerciais, confirmou a maior exposição de padeiros a espécies de *Penicillium* e a espécies de *Aspergillus*. Tal estudo também constatou uma redução na suscetibilidade de *Aspergillus* seção *Flavi* e *Aspergillus* seção *Fumigati* a azóis, encontrados nas amostras ambientais das padarias e da pizzaria, situação que pode alertar para o crescimento de resistência antifúngica primária em espécies de *Aspergillus* (VIEGAS *et al.*, 2020).

Os trabalhadores do setor de panificação também são mais expostos a micotoxinas. O desoxinivalenol, uma micotoxina conhecida como DON, é a mais detectada em padeiros. Com provável origem nas culturas de cereais, esta micotoxina pode ser inalada durante a ressuspensão da poeira de grãos assentada, por exemplo (VIEGAS *et al.*, 2020).

Os riscos de sensibilização do trato respiratório diante da exposição a farinhas e poeiras de grãos podem ser incrementados quando são utilizados aditivos enzimáticos ou farinha multigrão nas etapas da produção de alimentos. Como esperado para agentes de APM, estima-se que são necessários, no mínimo, 5 anos de exposição para o início dos sintomas alérgicos (OLIVIERI *et al.*, 2020).

### 3.3. AGENTES DE BAIXO PESO MOLECULAR

A AO também pode ser causada por agentes de BPM (massa molecular < 10 kDa) (KURT; BASARAN, 2020). Esses agentes têm potencial de ocasionar uma resposta imune quando ligados a proteínas plasmáticas, sendo então denominados haptenos. Quando ligados a uma proteína de transporte ou a uma imunoglobulina, os agentes de BPM induzem resposta do sistema imunológico, apresentando risco mais alto de exacerbação do que a AO causada por agentes de APM (VANDENPLAS *et al.*, 2019). Dessa forma, o complexo antígeno-proteína é dificilmente identificado em testes específicos de IgE, pois têm sensibilidade reduzida para essas estruturas (LUX *et al.*, 2019).

### 3.3.1. METAIS

Os metais são conhecidos como potenciais causadores de AO, além de dermatite de contato ocupacional, rinite ocupacional e pneumonite de hipersensibilidade ocupacional. De acordo com “The World Allergy Organization” (Organização Mundial de Alergia), há 21 metais conhecidos do total de 457 alérgenos causadores de AO. Apesar de muitos metais serem citados em estudos de diversas nacionalidades, o mecanismo da ocorrência de resposta imunológica induzida por eles é ainda pouco conhecido (KURT; BASARAN, 2020). Considerando a demanda pelos metais por diversas indústrias, observa-se aumento da ocorrência de sensibilização por esses agentes concentrados nas últimas três décadas (PEREČINSKÝ *et al.*, 2018).

Por serem amplamente utilizadas nas indústrias, há várias formas de exposição às moléculas metálicas. Por exemplo, trabalhadores do setor de limpeza e indústria de metais são frequentemente expostos ao níquel (Ni); trabalhadores da indústria de tecidos e couros podem ser expostos ao cobalto (Co). Observa-se também a possibilidade de sensibilização mútua por mais de um agente, podendo ser Ni, cromo (Cr) e Co, dentre outros. Outra forma de exposição conhecida são os aerossóis de fluidos de usinagem, oriundos do uso de resfriadores e lubrificantes compostos por emulsificantes, anticorrosivos, biocidas e outros que se contaminam com metais dissolvidos (KURT; BASARAN, 2020).

O Ni destaca-se como causador de alergias de contato em exposições não ocupacionais. Porém, sabe-se que a inalação desse agente ocorre em centros de galvanização, indústrias eletrônicas e metalúrgicas, bem como por trabalhadores da construção civil, encanadores, pintores, eletricistas e chaveiros. O Cr apesar do alto risco para dermatite de contato alérgica, também é apontado na literatura como importante causador de AO e rinite ocupacional alérgica. Os casos de exposição ao Cr ocorrem nas indústrias de cimento, couro, limpeza de metais, fabricação de baterias, cosméticos, pintura de aeronaves, têxteis, entre outras. Utilizados por diversas indústrias, os compostos de Co são apontados como causadores de asma envolvendo setores metalúrgicos, automotivos, fábricas de vidros e soldadores (KURT; BASARAN, 2020).

### 3.3.2. PRODUTOS DE LIMPEZA

Os produtos de limpeza são utilizados tanto domesticamente quanto profissionalmente e são capazes de originar ou exacerbar um quadro de asma pré-existente. Um estudo realizado no norte europeu por Folletti *et al* (2017) destaca que o tempo de exposição ao longo dos anos aos produtos é diretamente proporcional ao risco aumentado para AO, principalmente quando associado ao tabagismo. As substâncias mais comuns são encontradas em alvejantes e borrifadores desengordurantes, como amônia. Vale destacar que compostos de amônio quaternário são os principais causadores de AO induzida por sensibilizante em limpadores profissionais. Destacamos ainda que produtos com monoetanolamina, éteres de glicol, álcool benzílico e formaldeído foram identificados como substâncias de fácil concentração no ar (FOLLETTI *et al.*, 2017).

### 3.3.3. ACRILATOS

“Acrilatos” é um termo genérico para se referir aos polímeros sintéticos produzidos por resina de acrilato, composta por cianoacrilatos primários, metacrilatos e acrilatos simples, que são reativos durante sua fase líquida e menos danosos em sua fase sólida. Foram classificados como sensibilizantes de BPM causadores de AO recentemente, visto que esses agentes eram conhecidos principalmente como sensibilizantes da pele. A AO induzida por acrilatos foi associada a mulheres jovens com pouca massa corporal e nível de educação elevado. Os produtos que contém acrilato, com destaque para colas com acrilato, atingem principalmente trabalhadores atuantes na fase de produção industrial desse composto, profissionais dentistas e esteticistas (SUOJALEHTO *et al.*, 2019).

Além disso, algumas características foram observadas no quadro clínico da AO induzida por acrilatos que diferem da AO induzida por outros sensibilizantes de BPM. A exemplo, temos a presença do padrão de inflamação eosinofílica em todos os casos analisados no estudo de SUOJALEHTO *et al.* (2019), enquanto cerca de 61% dos casos induzidos por outras substâncias apresentaram essa característica. Foram encontrados valores significativamente mais altos no teste da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) nos casos de asma induzida por esse sensibilizante em comparação a outros sensibilizantes (SUOJALEHTO *et al.*, 2019).

### 3.3.4. ISOCIANATO

O isocianato é um importante sensibilizante da AO, sendo bastante utilizado pelas indústrias de fabricação de plástico, como o tolueno diisocianato. É utilizado na composição de plástico, que pode ser rígido ou flexível, e espuma de poliuretano, além de adesivos, fibras sintéticas e outros materiais. Assim, profissionais envolvidos na fase de fabricação industrial, principalmente, estão suscetíveis aos efeitos provocados por este composto (BROSTRÖM *et al.*, 2018).

Esse sensibilizante é capaz de promover reações alérgicas com sintomas nas vias respiratórias superiores e inferiores, eczemas e irritação nos olhos, variando em gravidade de acordo com a sensibilidade de cada indivíduo afetado (BROSTRÖM *et al.*, 2018). Ressalta-se que um estudo recente demonstrou que pacientes expostos ao isocianato, além de complicações decorrentes do surgimento ou agravamento da asma, podem exacerbar sintomas de rinite alérgica – com gravidade dos sintomas nasais acima da média. Todavia, o mecanismo de resposta imunológica ainda não é bem descrito (SUOJALEHTO *et al.*, 2018).

### 3.3.5. BIOCIDAS

Os biocidas são compostos químicos heterogêneos utilizados para controle e extermínio de microrganismos indesejados em setores agrícola, ambiental e residencial. Eles auxiliam na preservação e manutenção dos produtos de plantações, em programas de controle de doenças como malária e na eliminação de insetos em ambientes urbanos (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2016). Devido a sua ampla utilização, muitos profissionais são afetados, principalmente mulheres e indivíduos em más condições de trabalho (HOPPIN *et al.*, 2017).

Esses agentes químicos envolvem substâncias danosas à saúde animal e humana, como organofosforados, ácido fenoxiacético e triazinas. Podem ser carcinogênicos, favorecer pneumotoxicidade, promover alterações neurológicas, metabólicas e reprodutivas. (MOSTAFALOU; ABDOLLAHI, 2016). Logo, agricultores, trabalhadores agrícolas, aplicadores comerciais de biocidas, como paraquat (herbicida) e clorpirifos (inseticida), zeladores domésticos ou hospitalares e consumidores de alimentos contaminados apresentam maior risco para desenvolvimento de doenças decorrentes

da exposição, como surgimento ou agravamento de sintomas respiratórios e asma (HOPPIN *et al.*, 2017).

### 3.3.6. CLORAMINAS INORGÂNICAS

As cloraminas são divididas em três grupos: monocloramina, dicloramina e tricloramina. Elas são formadas quando o cloro livre interage com outras substâncias contendo nitrogênio, amônia ou uréia. Sabendo que a inalação é a principal fonte de exposição às cloraminas, encontrou-se dados de pacientes com queixas de irritação ocular e das vias aéreas superiores após a exposição. Os profissionais expostos à água clorada, como trabalhadores da indústria de produção de alimentos – que utilizam esse material para desinfecção – e limpadores de piscina, são os mais afetados (WASENSSON; ERIKSSON, 2020).

## 3.4. QUADRO CLÍNICO

Semelhante ao observado na asma alérgica ambiental, na asma ocupacional ocorre estreitamento variável das vias aéreas, neste caso, relacionado à exposição a agentes no ambiente de trabalho (PEMBERTON; KIMBER, 2021). Do início desta exposição ao início dos sintomas ocorre um período assintomático, chamado de “período de latência”, durante o qual ocorre a sensibilização imunológica (VANDENPLAS *et al.*, 2019).

Tal período de latência, bem como a duração dos sintomas de asma durante a exposição no trabalho, parece ser maior nos indivíduos expostos a agentes de APM do que naqueles expostos a agentes de BPM. Além disso, os indivíduos sensibilizados por agentes APM são mais frequentemente atópicos (VANDENPLAS *et al.*, 2019).

Outras características também nos permitem diferenciar os perfis de indivíduos sensibilizados a agentes APM daqueles sensibilizados a agentes de BPM (Tabela 1). Rinite, conjuntivite, respiração ofegante, sibilância, prurido nasal e ocular são mais relatadas por aqueles expostos a proteínas, enquanto aperto no peito no trabalho e produção diária de escarro são mais relatados por aqueles expostos a produtos químicos, os quais também apresentam maior taxa de exacerbação grave da asma durante a exposição no trabalho (VANDENPLAS *et al.*, 2019).

Tabela 1: Diferenças principais entre sensibilizantes geradores de asma ocupacional

	Agentes de alto peso molecular (APM)	Agentes de baixo peso molecular (BPM)
Natureza	Proteínas derivadas de plantas e animais	Produtos químicos altamente reativos, metais e pós de madeira
Mecanismos imunológicos	Mediada por IgE	Incerto
Atopia	Mais frequente (58.5%)	Menos frequente (43.6%)
Período de latência e duração dos sintomas	Maior	Menor
Natureza dos sintomas respiratórios no trabalho:		
Respiração ofegante	Mais frequente (68.2%)	Menos frequente (61.9%)
Aperto no peito	Menos frequente (33.6%)	Mais frequente (49.9%)
Escarro	Menos frequente (24.6%)	Mais frequente (31.6%)
Desordens associadas:		
Rinite relacionada ao trabalho	Mais frequente (87.3%)	Menos frequente (56.4%)
Conjuntivite relacionada ao trabalho	Mais frequente (53.3%)	Menos frequente (27.3%)

Fonte: Adaptado de Vandenplas, *et al* (2019).

### 3.5. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AO se inicia com a suspeita clínica da relação entre a doença e a exposição a substâncias sensibilizantes no ambiente de trabalho, sem necessariamente ter uma asma preexistente. A seguir, a confirmação via testes faz-se necessária (KURT *et al.*, 2017). A história ocupacional do paciente deve envolver história ambiental e ocupacional, correlação entre aparecimento ou exacerbação dos sintomas com a exposição ao ambiente de trabalho, seja de surgimento imediato ou tardio. Outro aspecto importante é a melhora dos sintomas durante as folgas, férias ou após demissões. Por fim, história patológica familiar e informações de ambientes de permanência fora do local de trabalho são fundamentais (BUSCHINELLI, 2020).

Laboratorialmente alguns testes podem ser solicitados de acordo com a disponibilidade em cada país. O teste de provação de inalação do agente suspeito é o padrão ouro para o diagnóstico da AO, em que há exposição do paciente aos sensibilizantes e monitoramento do volume expiratório no primeiro segundo (BUSCHINELLI, 2020). Se o teste for negativo, é considerado indicativo de asma exacerbada pela exposição no ambiente de trabalho (KURT *et al.*, 2017).

No teste de provação brônquica inespecífica, o resultado positivo auxilia no diagnóstico, porém, apresenta baixa especificidade e baixo valor preditivo positivo (KURT *et al.*, 2017). Ele é indicado para avaliar pacientes após interrupção da exposição ao sensibilizante, a partir de substâncias como histamina, carbacol ou metacolina (BUSCHINELLI, 2020). Outro teste utilizado é o de função pulmonar (espirometria), útil para testagem durante as reações ao sensibilizante e também em casos duvidosos, sendo indicado a realização da espirometria no local de trabalho e nos dias de folga (BUSCHINELLI, 2020; LUX *et al.*, 2019).

Embora menos utilizados, há também testes que podem ser solicitados, como a curva seriada do pico expiratório, utilizada para comparar capacidade de fluxo em períodos de exposição e não-exposição a partir de manobras diárias de expiração forçada em um aparelho específico. Os testes cutâneos e sorológicos, apesar de indicarem a existência de IgE e IgG específicos, apresentam muitos falso-negativos e pouca disponibilidade. Pode-se solicitar ainda contagem de eosinófilos e neutrófilos no escarro – ocorrências comuns na asma ocupacional de BPM (BUSCHINELLI, 2020).

### 3.6. TRATAMENTO

O tratamento da asma ocupacional consta de medidas farmacológicas e não farmacológicas. As medidas farmacológicas visam ao tratamento das crises de sibilância com beta-agonistas, bem como do uso de corticosteroides inalatórios como terapia principal para evitar o remodelamento de vias aéreas e garantir a capacidade funcional pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes. O uso de imunoterapia e medicações como o anticorpo monoclonal anti-IgE Omalizumab® na AO com sensibilização alérgica tem sido estudado, ainda com poucas evidências (FRIEDMAN-JIMENEZ; HARRISON; LUO, 2015).

As medidas não farmacológicas podem reduzir a incidência e gravidade de AO, podendo ser primárias, secundárias e terciárias.

A prevenção primária foca na evitação da sensibilização no ambiente de trabalho, como impedir a introdução de novos e conhecidos agentes sensibilizantes no local de trabalho, modificação do agente a uma forma física ou química menos imunogênica, instalar medidas de higiene ocupacional (uso de robótica, ventilação, exaustores) e educar os trabalhadores sobre o uso de equipamentos de proteção individual e situações de risco (TARLO; LEMIERE, 2014; DAO; BERNSTEIN, 2018).

Já a prevenção secundária preconiza a detecção precoce da AO, com melhora nos critérios admissionais e programas de vigilância médica para trabalhadores em risco (TARLO; LEMIERE, 2014).

A prevenção terciária estipula o tratamento adequado uma vez detectada a AO, com a utilização de exames de rotina aplicados de forma sistemática, evitando uma exposição adicional ao agente implicado após um diagnóstico confirmado, e também controlando gatilhos e instituindo as medidas farmacológicas quando cabível. O encaminhamento a serviços especializados para monitorização e orientações sobre direitos trabalhistas podem ser necessários (TARLO; LEMIERE, 2014; DAO, BERNSTEIN, 2018).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A asma ocupacional é uma doença de significativa prevalência e que tem ocasionado ostensivos custos sociais e econômicos, podendo ser desencadeada por um amplo espectro de agentes atrelados a diferentes setores econômicos, permeando assim cadeias produtivas diversas. É essencial que os profissionais de saúde mantenham a suspeição da asma ocupacional dentro dos diagnósticos diferenciais de síndromes respiratórias, procedendo à correta investigação da história laboral dos pacientes e investigando outros sintomas associados, que podem decorrer do mesmo fenômeno de intoxicação.

Dessa forma, o desenvolvimento de protocolos de diagnóstico e manejo da asma ocupacional é de suma importância, tendo em vista seu potencial de fomentar o conhecimento técnico acerca do assunto e de estabelecer diretrizes para condutas médicas adequadas frente a essa patologia.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Dra. Lia Maria Bastos Peixoto Leitão por todo o apoio concedido na elaboração da presente pesquisa. Indubitavelmente, sua contribuição foi fundamental para a execução desse trabalho e em muito agregou à formação dos autores discentes.

## REFERÊNCIAS

- BROSTRÖM, Julia M. *et al.* Toluene diisocyanate exposure and autotaxin–lysophosphatidic acid signalling. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [s. l.], v. 355, p. 43-51, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X18302850?via%3Dhub>. Acesso em: 4 ago. 2021.
- BUSCHINELLI, José Tarcísio Penteado. **Toxicologia Ocupacional**. São Paulo: Fundacentro, 2020. 622 p.
- CORMIER, M.; LEMIÈRE, C. Occupational asthma. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 8-21, 2020. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2020/00000024/00000001/art00005;jsessionid=558pjul2p4o63.x-ic-live-03>. Acesso em: 30 jul. 2021.
- DAO, Anh; BERNSTEIN, David I. Occupational exposure and asthma. **Occupational exposure and asthma**, [s. l.], v. 120, n. 5, p. 468-475, 26 mar. 2018. Disponível em: <https://www.annallergy.org/action/showPdf?pii=S1081-1206%2818%2930224-2>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- FOLLETT, Ilénia *et al.* Update on asthma and cleaning agents. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 90-95, 2017. Disponível em: [https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2017/04000/Update\\_on\\_asthma\\_and\\_cleaning\\_agents.7.aspx](https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2017/04000/Update_on_asthma_and_cleaning_agents.7.aspx). Acesso em: 31 jul. 2021.
- FRIEDMAN-JIMENEZ, George *et al.* Occupational asthma and work-exacerbated asthma. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 36, n. 3, p. 388-407, 2015. Disponível em: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0035-1550157>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- HOPPIN, Jane A. *et al.* Pesticides are associated with allergic and non-allergic wheeze among male farmers. **Environmental Health Perspectives**, [s. l.], v. 125, n. 4, p. 535-543, 2017. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/pdf/10.1289/EHP315>. Acesso em: 5 ago. 2021.

- KIMBER, Ian *et al.* Skin and respiratory chemical allergy: confluence and divergence in a hybrid adverse outcome pathway. **Toxicology Research**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 586-605, 2018. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxres/article/7/4/586/5555796>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- KURT, Ozlem Kar; BASARAN, Nursen. Occupational Exposure to Metals and Solvents: Allergy and Airway Diseases. **Current Allergy and Asthma Reports**, [s. l.], v. 20, n. 38, p. 1-8, 6 jun. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-020-00931-7#citeas>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- KURT, Ozlem Kar *et al.* Can the ceramic industry be a new and hazardous sector for work-related asthma?. **Respiratory Medicine**, [s. l.], v. 137, p. 176-180, 2017. Disponível em: [https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(18\)30076-3/fulltext](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(18)30076-3/fulltext). Acesso em: 4 ago. 2021.
- LOFTUS, Patricia A.; WISE, Sarah K. Epidemiology and economic burden of asthma. **International Forum of Allergy & Rhinology**, [s. l.], v. 5, n. 51, p. 57-60, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.21547>. Acesso em: 27 jul. 2021.
- LUX, Harald *et al.* Performance of specific immunoglobulin E tests for diagnosing occupational asthma: a systematic review and meta-analysis. **Occupational & Environmental Medicine**, [s. l.], v. 76, n. 4, p. 269-278, 2019. Disponível em: <https://oem.bmjjournals.org/content/76/4/269.long>. Acesso em: 3 ago. 2021.
- MENDES, Natália F. *et al.* Asthma and COVID-19: a systematic review. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 2-12, 2021. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787409/pdf/13223\\_2020\\_Article\\_509.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7787409/pdf/13223_2020_Article_509.pdf). Acesso em: 27 jul. 2021.
- MOSTAFALOU, Sara; ABDOLLAHI, Mohammad. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Archives of Toxicology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 549-599, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00204-016-1849-x>. Acesso em: 6 ago. 2021.
- OLIVIERI, Mario *et al.* Exposure to additives or multigrain flour is associated with high risk of work-related allergic symptoms among bakers. **Occupational & Environmental Medicine**, [s. l.], v. 78, n. 2, p. 112-116, 2020. Disponível em: <https://oem.bmjjournals.org/content/78/2/112.long>. Acesso em: 3 ago. 2021.
- PEMBERTON , Mark A.; KIMBER, Ian. Classification of chemicals as respiratory allergens based on human data: Requirements and practical considerations. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], v. 123, p. 1-7, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230021000659?via%3Dhub>. Acesso em: 4 ago. 2021.

- PEREČINSKÝ, Slavomír *et al.* Changes in occupational asthma during four decades in Slovakia, Central Europe. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 437-442, 2018. Disponível em:<http://www.aaem.pl/Changes-in-occupational-asthma-during-four-decades-in-Slovakia-Central-Europe,89647,0,2.html>. Acesso em: 30 jul. 2021.
- PRALONG, Jacques A.; CARTIER, Andre. Review of Diagnostic Challenges in Occupational Asthma. **Current Allergy and Asthma Reports**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 1-7, 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11882-017-0676-3>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- SNYDER, Hannah. Literature review as a research methodology: An overview and guidelines. **Journal of Business Research**, [s. l.], v. 104, p. 333-339, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0148296319304564>. Acesso em: 4 ago. 2021.
- SUOJALEHTO, H. *et al.* Nasal protein profile in work-related asthma caused by different exposures. **Allergy**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 653-663, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13325>. Acesso em: 4 ago. 2021.
- SUOJALEHTO, Hille *et al.* Phenotyping occupational asthma caused by acrylates in a multicentre cohort study. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 971-979, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219819309080?via%3Dihub>. Acesso em: 1 ago. 2021.
- TARLO, Susan M.; LEMIERE, Catherine. Occupational Asthma. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 370, n. 7, p. 640-649, 2014. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1301758?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1301758?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed). Acesso em: 29 jul. 2021.
- TIOTIU, Angelica I. *et al.* Progress in Occupational Asthma. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [s. l.], v. 17, n. 12, p. 1-19, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/12/4553/htm>. Acesso em: 29 jul. 2021.
- VANDENPLAS, Olivier *et al.* Are high- and low-molecular-weight sensitizing agents associated with different clinical phenotypes of occupational asthma?. **Allergy**, [s. l.], v. 74, n. 2, p. 261-272, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.13542>. Acesso em: 31 jul. 2021.
- VANDENPLAS, Olivier et al. Severe Occupational Asthma: Insights From a Multicenter European Cohort. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, [s. l.], v. 7, n. 7, p. 2309-2318, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219819302818?via%3Dihub>. Acesso em: 5 ago. 2021.

VIEGAS, Carla *et al.* Occupational Exposures to Organic Dust in Irish Bakeries and a Pizzeria Restaurant. **Microorganisms**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1-21, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/1/118>. Acesso em: 30 jul. 2021.

WASTENSSON, Gunilla; ERIKSSON, Kåre. Norganic chloramines: a critical review of the toxicological and epidemiological evidence as a basis for occupational exposure limit setting. **Critical Reviews in Toxicology**, [s. l.], v. 50, n. 3, p. 219-271, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408444.2020.1744514>. Acesso em: 5 ago. 2021.

WU, Tianshi David *et al.* Asthma in the Primary Care Setting. **The Medical clinics of North America**, [s. l.], v. 103, n. 3, p. 435-452, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776421/>. Acesso em: 29 jul. 2021.



# CAPÍTULO X

## ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DESCRIPTIVA DOS ACIDENTES HUMANOS POR SERPENTES DOS GÊNEROS *BOTHROPS* E *CROTALUS* NO NORDESTE BRASILEIRO

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-10

Lara de Abreu Oliveira<sup>1</sup>

Cicero Gilmário Alves Pereira De Lima Filho<sup>1</sup>

Francisca Christina Silva Rabelo<sup>1</sup>

Lívia De Alencar Taumaturgo<sup>1</sup>

Vitória Maria Torres Peixoto<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará - UECE

### RESUMO

Os acidentes ofídicos são uma temática relevante no Nordeste brasileiro, haja vista que, de acordo com o Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apenas em 2020, foram registrados 6071 casos de acidentes envolvendo serpentes do gênero *Bothrops* e *Crotalus*. O objetivo do presente estudo consiste em interpretar os indicadores nacionais acerca do panorama epidemiológico, bem como avaliar a incidência e a gravidade dos casos de acidentes humanos causados por serpentes peçonhentas do gênero *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro. Trata-se de uma pesquisa descritiva efetuada por meio de pesquisa de dados no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN), DATASUS, acerca dos indicadores de acidentes ofídicos causadas por estes dois gêneros de serpentes peçonhentas ocorridos na região nordeste do Brasil no período de janeiro de 2016 até abril de 2021, tendo este levantamento sido feito em julho de 2021. Os casos foram analisados considerando as variáveis: ano de notificação, sexo, raça, faixa etária, escolaridade, tempo entre a picada e o atendimento, classificação final e evolução do caso. O perfil epidemiológico dos acometidos foi predominante nos indivíduos do sexo masculino (77%), de etnia parda (69,7%), com 20 a 39 anos (33%), escolaridade da 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup> série incompleta do Ensino Fundamental (15,1%), relação do tempo entre a picada e o atendimento de uma a três horas (34,7%), de casos leves (48,4%) e de casos curados (78,9%). Dessa forma, os dados deste estudo podem guiar o desenvolvimento de indicadores e políticas públicas para a população mais suscetível a este tipo de acidente.

**Palavras-chave:** Animais peçonhentos. *Crotalus*. *Bothrops*. Nordeste. Brasil.

## 1. INTRODUÇÃO

A região territorial nordestina compõe um dos tipos de biomas característicos da biodiversidade da fauna e flora brasileiras. Ao dispor de aproximadamente 1.552.175.412 km<sup>2</sup>, o Nordeste constitui local de habitação e de nicho ecológico de diversas espécies animais que variam de acordo com as peculiaridades de cada sub-região (IBGE, 2020). A disposição de animais peçonhentos também é um aspecto marcante nessa região, sobretudo, no que se refere às serpentes peçonhentas, a exemplo dos gêneros *Crotalus* e *Bothrops*.

Dada essa distribuição biológica e geográfica, os acidentes ofídicos costumam ser mais comuns sob determinadas condições, ocasionando repercussões negativas sobre a saúde dos indivíduos que podem ir desde sobrevida com sequelas até óbito, impactando, respectivamente, na morbidade e mortalidade das populações. Nessa perspectiva, ciente da relevância e do impacto que tal questão aborda, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu os acidentes ofídicos na lista de doenças tropicais negligenciadas (DTN), sendo o envenenamento por picada de cobras a mais mortal DTN (OMS, 2012).

Diante do exposto, a intoxicação humana por animais peçonhentos é apontada como grave problema de saúde pública na América do Sul e Central, devido ao alto risco que implica o quadro clínico decorrente do envenenamento, de maneira a variar de manifestações sistêmicas a coagulopatias severas (KALLEL *et al.*, 2018). Somente no Nordeste brasileiro foram registrados, no ano de 2020, 4879 casos de acidentes por *Bothrops*; até o mês de julho de 2021, 1192 envenenamentos por *Crotalus* já haviam sido notificados; portanto, milhares de casos sujeitos a complicações que este tipo de envenenamento pode acarretar (DATASUS, 2021).

Apesar da compreensão acerca do comprometimento e da sintomatologia que o envenenamento por animais peçonhentos acarreta ao organismo, ainda há necessidade de ampliar medidas para prevenção e tratamento desses casos, com o escopo de mitigar a recorrência e as possíveis complicações atreladas aos acidentes. Nessa conjuntura, justifica-se a avaliação pormenorizada das variáveis envolvidas na incidência de acidentes ofídicos no Nordeste brasileiro, precípuamente dos gêneros *Crotalus* e

*Bothrops*, bastante comuns na região, com o fito de identificar e analisar os dados que permeiam as ocorrências, bem como de relacionar ações que canalizem para a diminuição desses agravos.

Diante disso, o objetivo do presente estudo consistiu em descrever os indicadores acerca do panorama epidemiológico, assim como avaliar a incidência e a gravidade dos casos de acidentes ocasionados por serpentes peçonhentas do gênero *Crotalus* e *Bothrops* no Nordeste brasileiro no período de janeiro de 2016 a abril de 2021.

## 2. METODOLOGIA

O referido estudo trata-se de uma pesquisa descritiva efetuada por meio de levantamento estatístico de dados no Sistema de Informação de Agravos e Notificação (SINAN), através do DATASUS, acerca dos indicadores de envenenamento por animais peçonhentos com recorte temporal de janeiro de 2016 até abril de 2021, último mês de notificação disponível na plataforma quando da realização do presente levantamento, em julho de 2021. A análise e o processamento dos registros foram realizados mediante frequências observadas, através da interpretação de tabelas, figuras e gráficos.

Para a produção textual do presente capítulo, foram conduzidas pesquisas bibliográficas nas bases de dados MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), LILACS (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde) e *ScienceDirect*, através da combinação dos descritores “*Poisoning*”, “*Intoxication*”, “*Crotalus*” e “*Bothrops*” com o intuito de trazer estudos científicos que abordassem a temática. Além disso, por meio da leitura do título, resumo e texto completo, foram selecionadas as produções que coincidiam com o alinhamento do trabalho para compor a discussão.

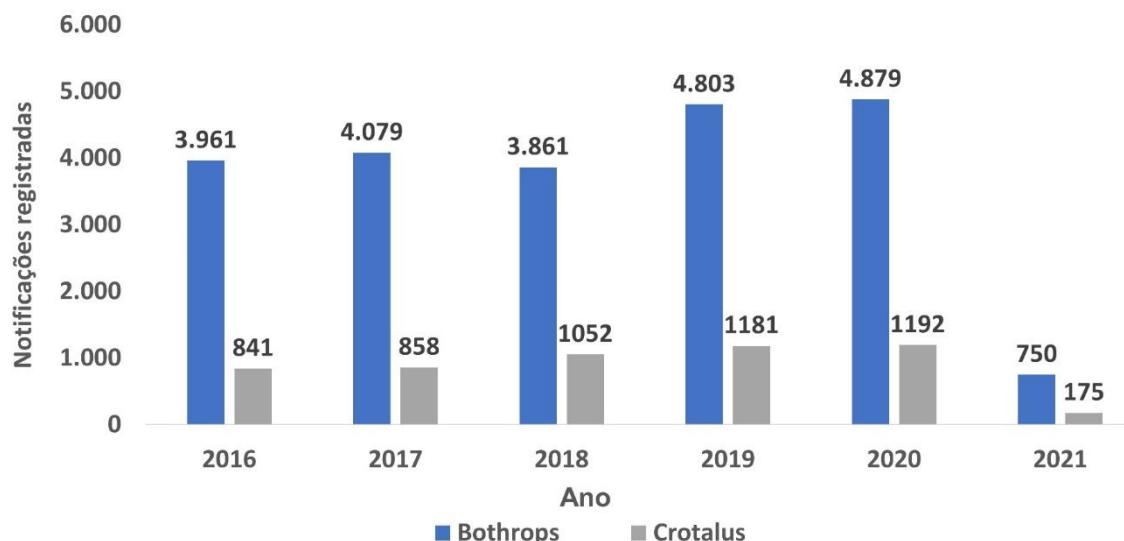
## 3. RESULTADOS

Foram notificados 27632 casos de picadas por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro no período de janeiro de 2016 e o mês de abril de 2021 distribuídos conforme o gráfico apresentado na Figura 1. Estes casos foram analisados

considerando as variáveis: ano de notificação, sexo, raça, faixa etária, escolaridade, tempo entre a picada e o atendimento, classificação final e evolução do caso.

O ano de 2020 foi o ano com a maior quantidade de notificações acidentes por *Bothrops* e *Crotalus*, com 22% do total de casos, seguido do ano de 2019. Ressalta-se que no SINAN as notificações disponíveis no momento desta pesquisa (julho de 2021) contemplavam apenas até abril de 2021, estando os dados, portanto, sujeitos a modificações até o fim do corrente ano. Em todos os anos, a incidência de acidentes botrópicos foi expressivamente maior do que de acidentes crotálicos em todos os anos analisados (Figura 1).

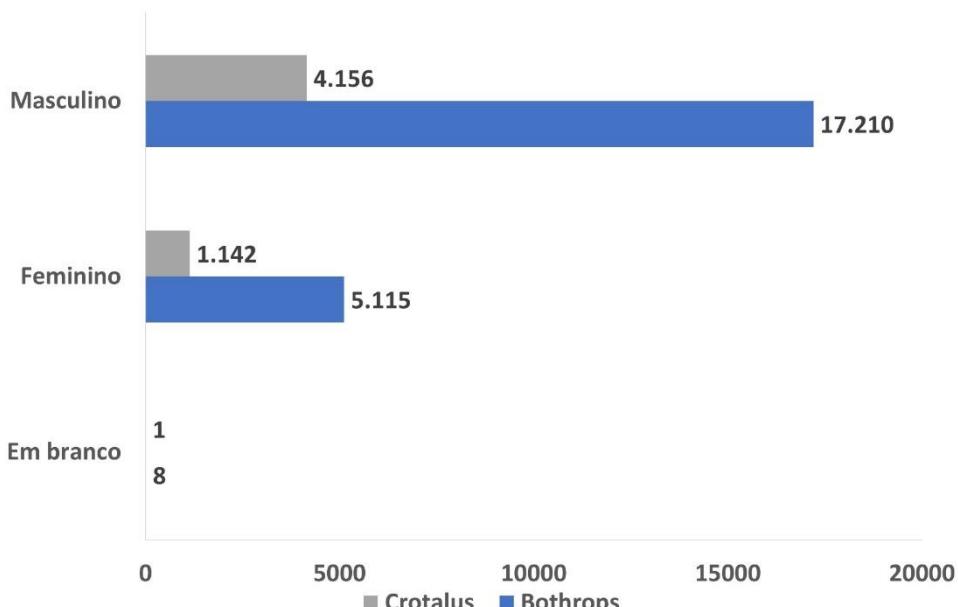
Figura 1 - Notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.



Fonte: Autoria própria.

A distribuição dos acidentes ofídicos por sexo, apresentada na Figura 2 demonstra que esses acidentes podem acometer ambos os sexos, porém com maior incidência no sexo masculino, representando 77% dos registros.

Figura 2 - Distribuição por sexo das notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.



Fonte: Autoria própria.

A Tabela 1 explicita a distribuição dos casos de acordo com a etnia dos acometidos.

Tabela 1 – Distribuição por etnia das notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.

Raça	<i>Bothrops</i>		<i>Crotalus</i>		Total	
	Notificações	%	Notificações	%	Notificações	%
Em branco	2162	9,7	447	8,4	2609	9,4
Branca	1761	7,9	397	7,5	2158	7,8
Preta	2145	9,6	446	8,4	2591	9,4
Amarela	165	0,7	40	0,8	205	0,7
Parda	15373	68,8	3883	73,3	19256	69,7
Indígena	727	3,3	86	1,6	813	2,9
Total	<b>22333</b>	<b>100,0</b>	<b>5299</b>	<b>100,0</b>	<b>27632</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Autoria própria.

A etnia parda se mostrou como a mais acometida por acidentes botrópicos e crotálicos (70% dos casos), enquanto a etnia amarela foi a que menos apresentou notificações, com apenas 1% do total de casos registrados.

Em relação à faixa etária, os dados estão demonstrados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 – Distribuição etária das notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.

Faixa etária	<i>Bothrops</i>		<i>Crotalus</i>		Total	
	Notificações	%	Notificações	%	Notificações	%
Em branco	2	0,0	0	0,0	2	0,0
<1 Ano	317	1,4	76	1,4	393	1,4
1-4	404	1,8	137	2,6	541	2,0
5-9	911	4,1	306	5,8	1217	4,4
10-14	1533	6,9	361	6,8	1894	6,9
15-19	2010	9,0	476	9,0	2486	9,0
20-39	7322	32,8	1788	33,7	9110	33,0
40-59	6707	30,0	1522	28,7	8229	29,8
60-64	1144	5,1	240	4,5	1384	5,0
65-69	851	3,8	173	3,3	1024	3,7
70-79	881	3,9	179	3,4	1060	3,8
80 e +	251	1,1	41	0,8	292	1,1
<b>Total</b>	<b>22333</b>	<b>100</b>	<b>5299</b>	<b>100,0</b>	<b>27632</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Autoria própria.

Os dados mostram que a faixa etária de 20 a 39 anos foi a mais afetada, correspondendo a 33% dos dados, seguida da faixa dos 40 aos 59 anos, com 30% do total avaliado. As faixas etárias menos acometidas foram a de 80 anos ou mais, com 1%, a de menos de um ano, com também 1% dos dados. Além disso, não foram informadas as idades de duas vítimas de animais peçonhentos. Porém, tal ausência de dados não é considerada significativa comparado ao total de casos, correspondendo a aproximadamente 0,0%.

A tabela 3 apresenta a escolaridade dos indivíduos acidentados no período avaliado.

Tabela 3 - Distribuição por escolaridade das notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.

Escolaridade	<i>Bothrops</i>		<i>Crotalus</i>		Total	
	Notificações	%	Notificações	%	Notificações	%
Em branco	9339	41,8	1866	35,2	11205	40,6
Analfabeto	1321	5,9	387	7,3	1708	6,2
1ª a 4ª série incompleta do EF	3394	15,2	783	14,8	4177	15,1
4ª série completa do EF	1336	6,0	485	9,2	1821	6,6
5ª a 8ª série incompleta do EF	2622	11,7	625	11,8	3247	11,8
Ensino fundamental completo	870	3,9	236	4,5	1106	4,0
Ensino médio incompleto	1031	4,6	267	5,0	1298	4,7
Ensino médio completo	1208	5,4	272	5,1	1480	5,4
Educação superior incompleta	65	0,3	14	0,3	79	0,3
Educação superior completa	126	0,6	36	0,7	162	0,6
Não se aplica	1021	4,6	328	6,2	1349	4,9
<b>Total</b>	<b>22333</b>	<b>100,0</b>	<b>5299</b>	<b>100,0</b>	<b>27632</b>	<b>100,0</b>

Fonte: Autoria própria.

Pessoas com 1<sup>a</sup> a 4<sup>a</sup> série incompleta do Ensino Fundamental (EF) apresentaram maior incidência de casos, 15,1% das notificações, seguidas das com 5<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> série incompleta do EF com 11,8% do total. Indivíduos com educação superior incompleta registraram o menor percentual dos casos (0,3%). Todavia, 11205 (40,6%) das notificações não tiveram a escolaridade registrada.

A relação entre o tempo entre o acidente ofídico, com a ocorrência da picada do indivíduo, e o atendimento destes estão demonstrados na Tabela 4.

Tabela 4 – Relação entre o tempo do acidente por serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* e o atendimento do paciente no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.

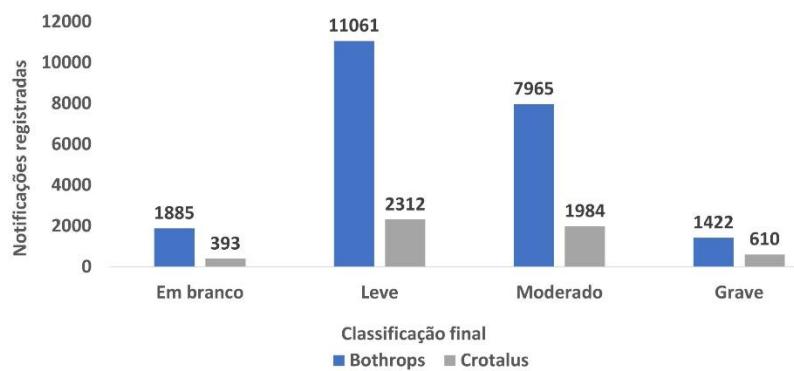
Tempo acidente/atendimento	<i>Bothrops</i>		<i>Crotalus</i>		Total	
	Notificações	%	Notificações	%	Notificações	%
Em branco	1753	7,8	400	7,5	2153	7,8
0 a 1 horas	5359	24,0	1351	25,5	6710	24,3
1 a 3 horas	7691	34,4	1903	35,9	9594	34,7
3 a 6 horas	4198	18,8	906	17,1	5104	18,5
6 a 12 horas	1593	7,1	338	6,4	1931	7,0
12 a 24 horas	963	4,3	250	4,7	1213	4,4
24 e + horas	776	3,5	151	2,8	927	3,4
Total	22333	100,0	5299	100,0	27632	100,0

Fonte: Autoria própria.

Houve predominância de notificações com tempo entre picada e atendimento de uma a três horas, registrado 34,7% dos casos. Ademais, 59% deles apresentaram espaço temporal entre picada e auxílio médico inferior a três horas. Acresça-se, ainda, que, 24 horas ou mais depois da picada, foi o espaço temporal de menor incidência (3,4%) nos registros.

A figura 3 fornece abaixo as notificações classificadas por gravidade dos casos.

Figura 3 – Distribuição da gravidade de casos a partir das notificações de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.

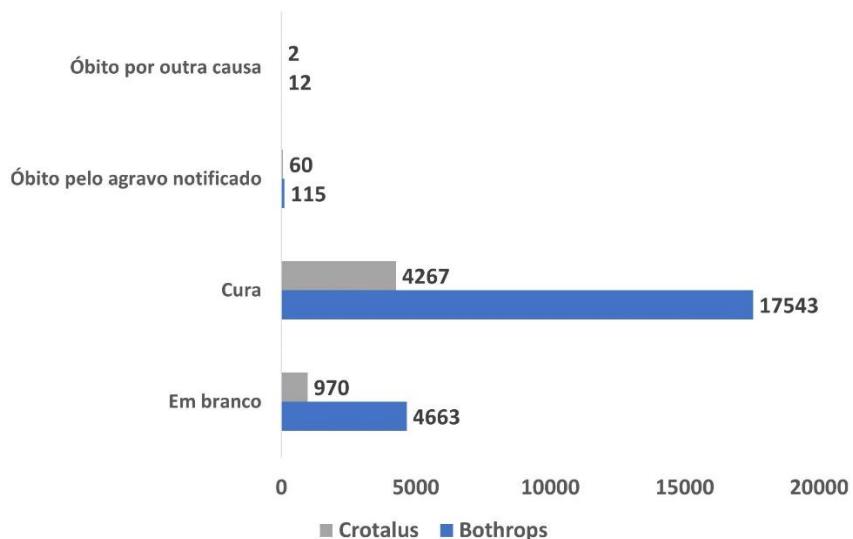


Fonte: Autoria própria.

De 27632 registros de picadas por cobras dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro, no período temporal estudado, houve maior incidência de casos leves (13373), seguido dos casos moderados (9949). 2278 das notificações não foram classificadas quanto a sua gravidade.

Houve registro de mais casos curados nas notificações, 21810 de 27632 notificações (78,9%). Seguindo essa taxa, estão os casos em branco, sem conhecimento da evolução do caso (5633). Com relação à evolução dos casos, a Figura 4 apresenta os registros.

Figura 4 – Distribuição da evolução dos casos notificados de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro de janeiro de 2016 a abril de 2021.



Fonte: Autoria própria.

## 4. DISCUSSÃO

A partir dos resultados apresentados, pode-se constatar que o ano de 2020 obteve o maior número de casos notificados, entre o período avaliado, de picadas de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste brasileiro. Essa região contabilizou cerca de 26% dos casos de todo o País (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Essa situação pode estar atrelada ao fato de quantidade considerável do Nordeste possuir populações que vivem em áreas remotas e rurais ou em regiões urbanas periféricas, as quais, muitas vezes, não possuem condições salubres, como acesso à água limpa e ao saneamento básico, visto que são negligenciadas por possuírem baixo impacto nas

prioridades na agenda da saúde pública, exacerbando, assim, os casos de doenças tropicais negligenciadas (OMS, 2012).

Além disso, pode-se sugerir que esse alto número de casos esteja relacionado a outros fatores, como ao aumento da taxa de urbanização ao longo dos anos, ao crescente desmatamento da mata nativa nordestina e a diversos tipos de trabalhos relacionados ao campo (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Visto esses fatos, é possível constatar a falta de uma garantia efetiva de capacitações das comunidades locais para evitar esse tipo de acidente ofídico, demonstrando, assim, negligência, por parte dos poderes públicos, a uma doença séria relacionada majoritariamente à pobreza. Esta enfermidade causa, mundialmente, milhares de mortes todos os anos, além de ocasionar vítimas sobreviventes com incapacidades físicas e psicológicas permanentes (WILLIAMS *et al.*, 2019).

No Brasil, aproximadamente, 90% dos acidentes com picadas de cobras são atribuídos ao gênero *Bothrops*. Especificamente no Nordeste, a espécie que mais provoca acidentes é a *Bothrops erythromelas*, conhecida como jararaca-da-seca. A maioria das picadas causadas por esse gênero é superficial, afetando apenas as camadas subcutânea e hipoderme. Se o envenenamento realmente ocorrer, a área da picada evidenciará a ruptura do tecido e o aumento da permeabilidade vascular (GOMES *et al.*, 2016; SCHEININ, 2018).

Já a picada de serpentes do gênero *Crotalus*, ocorre com a injeção de veneno através de presas ocas, as quais giram para baixo e para frente, similar a um movimento de punhalada. Há, dessa forma, a contração das bombas das glândulas de veneno, possibilitando a regulação da quantidade de veneno injetado numa mordida. Assim, existe a chance, de até 25%, de acontecer uma “mordida seca”, a qual penetra na pele da vítima, mas não injeta veneno (GWALTNEY-BRANT, 2017).

No que se refere ao sexo dos indivíduos acidentados por serpentes, os resultados apontam cerca 77% dos casos sendo do sexo masculino. Em análises demográficas, a maioria dos trabalhadores rurais, que é mais exposta a esses possíveis envenenamentos, é homem. Por isso, consideram-se maiores as chances de acidentes de trabalho biológico com animais peçonhentos (MOREIRA *et al.*, 2015; FERRAZ *et al.*, 2017). Ademais, os resultados explicitaram que cerca de 70% dos casos dessas picadas

ocorreram em pessoas pardas. As características demográficas mostram que 62,5% da população do Nordeste é parda (IBGE, 2019).

Quando se observa a idade das pessoas envenenadas pela picada de serpentes dos gêneros *Bothrops* e *Crotalus* no Nordeste, a maior ocorrência está em pessoas de 20 a 59 anos, totalizando cerca de 63% dos casos. Essa faixa etária atingida está relacionada diretamente à População Economicamente Ativa (PEA), demonstrando, mais uma vez, a significativa possibilidade de episódios de acidentes de trabalhos biológicos com esses tipos de animais.

De acordo com os dados obtidos, a incidência de acidentes é mais recorrente entre pessoas com menor grau de escolaridade. A partir desse fato, pode-se constatar a ocorrência de picadas onde o acesso à educação é menor por falta de infraestrutura, em especial, nas áreas rurais, local em que a população, por vezes, depende da agricultura, caça e coleta de subsistência para sobreviver, sendo mais suscetíveis ao risco de sofrer acidentes por animais peçonhentos (SHARMA, 2004; RAHMAN, 2010; MISE, 2019).

No início de 2009, picadas de cobras foram finalmente incluídas na lista da Organização Mundial da Saúde de doenças tropicais negligenciadas (HARRISON *et al.*, 2009), confirmando que picadas de cobras são um risco ocupacional comum para agricultores, trabalhadores de plantações e outros, causando em milhares de pessoas todos os anos casos de deficiência física crônica e mortes (OMS, 2007; WILLIAMS *et al.*, 2010).

Ademais, em relação ao tempo entre a picada e o atendimento, predomina o intervalo de um a três horas. Essa janela de tempo é muito importante para o tratamento da picada, tendo em vista que ela é inversamente proporcional ao sucesso do procedimento. Portanto, o ideal é que esse tempo diminua cada vez mais, a fim de oferecer um tratamento adequado a toda população vítima desses acidentes.

Quando observada a gravidade dos casos, tem-se cerca de 50% de casos leves e apenas 7% de casos graves. Esses dados são importantes, pois a partir deles é possível analisar variáveis, como a quantidade de soro utilizada. O número médio de ampolas de soro utilizadas no tratamento varia de 4,5 nos casos leves, a 6,7 nos casos moderados e 12,5 nos casos graves. (SILVA *et al.*, 2020)

O veneno da família *Crotalidae*, que abrange os gêneros *Bothrops* e *Crotalus*, contém uma mistura complexa de enzimas, neurotoxinas, citocinas, cardiotoxinas,

hemolisina, coagulantes, anticoagulantes, nucleotídeos, nucleosídeos, peptídeos, ácidos orgânicos e cátions (GWALTNEY-BRANT *et al.*, 2012). A composição do veneno varia entre cada espécie e, individualmente, altera-se devido à localização geográfica, à idade das cobras e à época do ano (ANGLEY, 2010). Outros fatores que afetam a toxicidade de uma picada de cobra, em particular, incluem a quantidade de veneno liberado; o local da picada; a idade, o tamanho e a saúde da vítima. Os efeitos tóxicos do veneno dessa podem ser necrose, hemólise, inflamação, bem como neurotoxicidade (GWALTNEY-BRANT *et al.*, 2012).

Analizando os dados da evolução dos pacientes, percebe-se a eficiência alcançada no tratamento, uma vez que 78,9% deles são curados, sem impactos significativos ao bem-estar das vítimas. Esse fato se dá por diversos fatores, como a qualidade do soro, a responsabilidade dos profissionais da saúde e o tempo de atendimento.

Particularmente, o curso de ação recomendado após a picada *Bothrops*. O envenenamento é uma injeção intravenosa de soro anti-*Bothrops* por via intravenosa o mais rápido possível (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001). O número de ampolas utilizadas na soroterapia varia de acordo com a classificação do acidente, podendo ser leve, moderado ou grave. Levando em consideração a intensidade das manifestações locais e as alterações do tempo de coagulação, as quantidades de ampolas podem ser aumentadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2001; PINHO; PEREIRA, 2001).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os acidentes humanos por animais peçonhetos são apontados como um problema de saúde pública no Brasil, sobretudo, ao enaltecer as variáveis associadas aos acidentes. Diante da conjuntura hodierna, em que visa a melhoria do sistema de saúde e, por conseguinte, do bem-estar social, é imprescindível que a perspectiva acerca do envenenamento por espécies peçonhentas seja ampliada, de modo que a incidência e a gravidade dos casos registrados sejam mitigadas.

Os acidentes notificados no Nordeste brasileiro, ao serem analisados mediante ano, sexo, faixa etária, escolaridade, tempo de picada e atendimento, evolução e raça evidenciam a relevância e o impacto das ocorrências. Constatase a necessidade de políticas públicas efetivas relacionadas ao combate do desmatamento da mata nativa

regional e à garantia de condições dignas de trabalho para indivíduos das áreas rurais e urbanas periféricas, mediante a disponibilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs).

Portanto, com base nos indicadores do panorama epidemiológico vistos no presente estudo, assim como na avaliação da incidência e da gravidade, é perceptível que a atenção direcionada ao envenenamento por espécies detentoras de peçonhas é fundamental para a redução dos agravos relacionados a esses acidentes.

## REFERÊNCIAS

- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - PNAD Contínua**. Brasília, DF: IBGE, 2020. 9 p. Disponível em:  
[https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707\\_informativo.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101707_informativo.pdf). Acesso em 30 jul 2021.
- FERRAZ, Lucimare *et al.* As demandas do homem rural: informações para a assistência nos serviços de saúde da atenção básica. **Revista Mineira de Enfermagem**, Minas Gerais, v. 17, n. 2, p. 349-361, 2013. Disponível em: <https://cdn.publisher.gn1.link/reme.org.br/pdf/v17n2a08.pdf>. Acesso em 19 jul. 2021.
- GOMES, Jacyra *et al.* Aqueous leaf extract of *Jatropha mollissima* (Pohl) bail decreases local effects induced by Bothropic venom. **BioMed Research International**, Reino Unido, v. 2016, p. 1-13, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/6101742/>. Acesso -em 19 jul. 2021.
- GONÇALVES, José *et al.* Acidentes por animais peçonhentos: uma análise do perfil epidemiológico na região Nordeste do Brasil no período de 2010 a 2019. **Research, Society and Development**, São Paulo, v. 9, n. 10, p. 1-16, 2020. Disponível em: <https://rsdjurnal.org/index.php/rsd/article/view/8843/7812>. Acesso em 19 jul. 2021.
- GWALTNEY-BRANT, Sharon. In: GUPTA, Ramesh. **Reproductive and Developmental Toxicology**. 2. ed. Cambridge, MA.: Academic Press, 2017. cap. 49, 9 p. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042397000494>. Acesso em 19 jul. 2021.
- HARRISON, Robert *et al.* Snake envenoming: a disease of poverty. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, Reino Unido, v. 3, n. 12, p. 1-6, 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000569>. Acesso em 30 jul 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Áreas Territoriais.** Área territorial - Brasil, Grandes Regiões, Unidades da Federação e Municípios. 2020. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-dos-territorios/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?=&t=acesso-ao-produto>>. Acesso em 30 jul 2021.

KALLEL, Hatem *et al.* Severe snakebite envenomation in French Guiana: When antivenom is not available. **Toxicon**, v. 146, p. 87-90, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0041010118301314>>. Acesso em 30 jul 2021.

LANGLEY, Ricky. Snakebite during pregnancy: a literature review. **Wilderness & Environmental Medicine**, Estados Unidos, v. 21, n. 1, p. 54-60, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108060320900026X>>. Acesso em 30 jul 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **DATASUS**, 2021. Acidente por animais peçonhentos - Notificações registradas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Brasil. Disponível em <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/animaisbr.def>>. Acesso em 19 jul. 2021.

MISE, Yukari; LIRA-DA-SILVA, Rejâne; CARVALHO, Fernando. Time to treatment and severity of snake envenoming in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Estados Unidos, v. 42, p. e52, 2018. Disponível em: <<https://www.scielosp.org/article/rpsp/2018.v42/e52/>>. Acesso em 30 jul 2021.

MOREIRA, Jessica *et al.* A saúde dos trabalhadores da atividade rural no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, p. 1698-1708, 2015. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/csp/a/Wx9jvYXjQsLZRYhGsMw6S8D/?lang=pt>>. Acesso em 19 jul. 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Primeiro relatório da OMS sobre doenças tropicais negligenciadas:** avanços para superar o impacto global de doenças tropicais negligenciadas. Genebra: OMS, 2012. 184 p. Disponível em: <<https://iris.paho.org/handle/10665.2/7680>>. Acesso em 30 jul 2021.

PINHO, F.; PEREIRA, I. Ofidismo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 1, p. 24-29, 2001. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ramb/a/PsGWFbY5RwdZdQSMJmHxpSN/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em 30 jul 2021.

RAHMAN, Ridwanur *et al.* Annual incidence of snake bite in rural Bangladesh. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, Reino Unido, v. 4, n. 10, p. e860, 2010. Disponível em:

- <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0000860>>. Acesso em 30 jul 2021.
- SCHEININ, Lisa. Envenomations: Reptiles and Arthropods. In: SATHYAVAGISWARAN, Lakshmanan; ROGERS, Christopher. **Multidisciplinary Medico-Legal Death Investigation**. 1. ed. Cambridge, MA: Academic Press, 208. cap. 14, p. 265-295. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128138182000144>>. Acesso em 19 jul. 2021.
- SHARMA, Sanjib *et al.* Impact of snake bites and determinants of fatal outcomes in southeastern Nepal. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Estados Unidos, v. 71, n. 2, p. 234-238, 2004. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/8404009\\_Impact\\_of\\_snake\\_bites\\_and\\_determinants\\_of\\_fatal\\_outcomes\\_in\\_Southeastern\\_Nepal](https://www.researchgate.net/publication/8404009_Impact_of_snake_bites_and_determinants_of_fatal_outcomes_in_Southeastern_Nepal)>. Acesso em 30 jul 2021.
- SILVA, Ageane *et al.* Epidemiological and clinical aspects of snakebites in the upper Juruá River region, western Brazilian Amazonia. **Acta Amazonica**, Manaus, v. 50, p. 90-99, 2019. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/aa/a/HZg8rc7nDwshpNFGf7mDd9M/?lang=en>>. Acesso em 30 jul 2021.
- WILLIAMS, David *et al.* Strategy for a globally coordinated response to a priority neglected tropical disease: Snakebite envenoming. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, Reino Unido, v. 13, n. 2, p. 1-12, 2019. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0007059>>. Acesso em 19 jul. 2021.

# CAPÍTULO XI

## ACIDENTES OFÍDICOS NO MUNICÍPIO DE MULUNGU, SERRA DE BATURITÉ, ESTADO DO CEARÁ

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-11

Mariny Oliveira Arruda<sup>1</sup>  
Lídia Maria Andrade Alves de Oliveira<sup>1</sup>  
Déborah Praciano de Castro<sup>2</sup>  
Daniel Cassiano Lima<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Graduanda em Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará (CCS/UECE).

<sup>2</sup> Professora do Curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará (FACEDI/UECE)

<sup>3</sup> Professor do Curso de Ciências Biológicas. Universidade Estadual do Ceará (CCS/UECE)

<sup>4</sup> Pesquisador do Museu de História Natural do Ceará Professor Dias da Rocha (CCS/UECE)

### RESUMO

Serpentes e ofidismo são temas que fascinam o ser humano, trazendo ao mesmo tempo temor, em consequência dos acidentes eventuais que algumas vezes levam a desfechos trágicos. No estado do Ceará as informações desses acidentes são carentes de investigação. Este trabalho foi desenvolvido em campo e com informações obtidas da Secretaria de Saúde do município de Mulungu, localizado no maciço de Baturité. Foram colhidos dados obtidos entre os anos de 2011 e 2020. Foram registrados 13 acidentes, sendo que somente um foi moderado e os demais leves. Todos os acidentados foram do sexo masculino, moravam na zona rural, baixa escolaridade, e a maioria dos acidentes ocorreu nos membros inferiores. A maioria deles foi ocasionado por jararacas, seguidos por cascavéis, entretanto alguns acidentes não tiveram o animal causador identificado. Percebeu-se que muitos dados foram perdidos ou simplesmente dispensados na anotação dos casos, e isso pode comprometer a realidade dos fatos, diante daquilo que foi registrado. Este trabalho tem o intuito de contribuir com o conhecimento do ofidismo nessa área que envolve a região serrana do Ceará, e é carente de estudos.

**Palavras-chave:** Animais peçonhentos. Serpentes. Peçonha. Soro antiofídico.



## 1. INTRODUÇÃO

Embora a relação conflituosa entre homens e serpentes peçonhentas remonte aos primórdios da civilização, no Brasil, as primeiras serpentes peçonhentas foram formalmente reconhecidas ainda no período colonial, por volta de 1560, sendo que somente no período imperial, surgiram as primeiras observações clínico-epidemiológicas referentes ao ofidismo, nos escritos do padre José de Anchieta. Ele abordou casos de acidentes causados por cascavéis, corais e jararacas, embora estes registros carecessem de sistematização (Bochner e Struchiner, 2003).

Somente em 1901, os primeiros dados epidemiológicos dos acidentes ofídicos foram investigados com critérios científicos e publicados por Vital Brazil (Brazil, 1901). No mesmo ano as primeiras ampolas de soro antiofídico foram produzidas entregues a população (Vaz, 1950), juntamente com o *Boletim para Observação de Acidente ophidico*, onde deveriam ser preenchidas informações para justificar a utilização do soro (Bochner e Struchiner, 2003).

Desde 2016, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Academia Brasileira de Ciências classificam os envenenamentos humanos ocasionados por serpentes de interesse médico, como “doenças tropicais negligenciadas”. Somente no Brasil, ocorrem aproximadamente 29 mil casos de acidentes ofídicos a cada ano, com uma média de 125 óbitos (Bernarde, 2014). Diante disso, tais acidentes são considerados um problema grave de saúde pública em território brasileiro.

As serpentes de interesse médico que ocorrem nas regiões do Brasil são as Cascavéis (gênero *Crotalus*), as Jararacas (gênero *Bothrops*), as Surucucus (gênero *Lachesis*), todas pertencentes à família Viperidae; as serpentes da família Elapidae, representadas pelas corais-verdadeiras (gênero *Micrurus*); e as espécies de Muçuranas (gêneros *Boiruna* e *Clelia*), Cobras-verdes (gênero *Philodryas*), da família Colubridae, subfamília Dipsadinae (FUNASA, 2001).

Segundo Guedes, Nogueira e Marques (2014), existem cerca de 112 espécies de serpentes na Caatinga distribuídas em 8 famílias. A família mais abundante com 84 espécies é Colubridae, seguida por Viperidae com 9 espécies, Boidae com 5 espécies, a Elapidae, a Typhlopidae e a Leptotyphlopidae apresentam 4 espécies no total, e por fim, Anomalepididae e Aniliidae contém 1 espécie cada uma. As espécies das famílias

Viperidae e Elapidae são as de principal interesse médico para todas as regiões do Brasil (Bérnuls, 2010).

O Nordeste do Brasil é a região com o terceiro maior coeficiente médio de acidentes ofídicos, correspondendo a aproximadamente 13 acidentes para cada 100 mil habitantes (Brasil, 2005). Todavia, as características epidemiológicas do ofidismo nessa região permanecem insuficientes, faltando estudos mais aprofundados sobre o tema (Brito e Barbosa, 2012).

Para o Ceará, são registradas 70 espécies de serpentes distribuídas em 9 famílias, com uma maior predominância de Colubridae, com 49 espécies. É importante mencionar que no Ceará até o momento são conhecidas 10 espécies de interesse médico (Borges-Nojosa, Ávila e Cassiano-Lima, 2021). Entre os anos de 2007 e 2013, foram verificados 4.058 casos de acidentes ofídicos no estado. Nesse período, o gênero *Bothrops* foi o mais envolvido nos acidentes, correspondendo a 3.275 casos. Os acidentados eram do sexo masculino, com faixa etária entre 20 e 29 anos. A maioria dos envolvidos tinha baixo nível de escolaridade, e embora os casos tenham ocorrido predominantemente na zona rural, não tinham relações com o trabalho. O local da picada predominante foi o pé e a maioria dos acidentados foi atendida entre 1 e 3 horas, sendo os casos considerados leves, e a soroterapia utilizada em 3.534 episódios (Belmino, 2015).

Algumas serpentes consideradas inofensivas também têm se mostrado objetivo de estudo devido a alguns efeitos desenvolvidos em humanos após picadas acidentais. Segundo Correia *et al.* (2010) acidentes com a cobra-verde *Philodryas olfersii* podem desencadear dor, calor, edema, eritema e equimose. Como não existe um soro específico para essa espécie, comumente é utilizado o antibotrópico. No entanto, a vítima pode desenvolver reações alérgicas. Assim, o ideal seria um soro específico para a própria espécie.

O mesmo ocorre com algumas cobras-pretas. Um acidente com uma espécie do gênero *Boiruna* foi relatado por Santos-Costa *et al.* (2000), resultando no desenvolvimento de edema, eritema e cianose. O paciente foi atendido pelo sistema de saúde, teve alta, porém horas depois foi readmitido pois, ainda que não tivesse manifestações sistêmicas, o caso evoluiu, e foi necessária administração do soro antibotrópico na diluição de 200 ml do soro em 250 ml de solução salina fisiológica. Um

acidente com uma outra cobra-preta (gênero *Clelia*) foi descrito por Pinto, Silva e Aird (1991). Nesse episódio uma criança de 4 anos foi mordida, apresentando equimose e edema, além de sensibilidade ao toque no local da picada, com a temperatura elevada, e inchaço dos gânglios linfáticos do lado esquerdo. O tratamento também foi realizado com soro antibotrópico, pois o médico plantonista identificou os sintomas como semelhantes aos da picada por jararacas.

Conforme o Ministério da Saúde (Brasil, 2005), a região Nordeste do Brasil apresenta o terceiro maior coeficiente médio de acidentes ofídicos no país, isso equivale a 13 acidentes em cada 100 mil habitantes. Todavia, as características epidemiológicas dessa região permanecem insuficientemente conhecidas, já que faltam estudos aprofundados sobre o tema são extremamente escassos nessa parte do território nacional (Brito e Barbosa, 2012).

Considerando os dados apresentados, este trabalho tem o objetivo de colaborar com o conhecimento do ofidismo, através do estudo das relações que envolvem o homem, as serpentes e o sistema de saúde no município de Mulungu, localizado na região serrana do Maciço de Baturité, no estado do Ceará.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Ainda que os acidentes com serpentes peçonhentas só ocorram como uma resposta dos animais diante de ameaças por parte do homem e de animais domésticos, é necessário cuidado, sobretudo quando se aventura ou desenvolve atividades em locais que correspondem aos ambientes onde esses indivíduos ocorrem naturalmente (Bernarde, 2009).

Para Argôlo (2004) esses encontros criam entre os seres humanos um estereótipo negativo para com as serpentes, potencializando conflitos entre os homens e os animais, uma vez que culturalmente existem muitos mitos, crenças, lendas e superstições envolvendo esse grupo de animais. À luz dessas considerações, as serpentes estão entre os animais mais perseguidos, em razão da capacidade que algumas têm de ocasionar acidentes graves, e algumas vezes fatais, e por isso podem ser mortas indiscriminadamente, ainda que a maioria das espécies que ocorrem na Caatinga não apresentam importância médica (Marques *et al.*, 2017).

Marques *et al.* (2017) ressaltam que as serpentes desempenham um importante papel ecológico ao ecossistema, sendo elas peçonhentas ou não. Entre eles pode-se ressaltar o controle da população de roedores, que em grandes quantidades constituem pragas, e elas também servem de presas e predadores de outros seres vivos, equilibrando a cadeia alimentar. Além disso, apresentam importância farmacológica, pois diversas substâncias extraídas da peçonha são utilizadas para a fabricação de importantes fármacos, como o captopril, utilizado no tratamento da hipertensão, a defibrase, que atua na inibição de trombina e de protrombina, a hemocoagulase, que auxilia no combate de hemorragias, e a reptilase, utilizada na identificação de problemas na coagulação sanguínea, todos produzidos a partir da peçonha de jararacas (*Bothrops spp*) (Koh, Armugam e Jeyaseelan, 2006; Pazinato, 2013).

Além do extermínio indiscriminado, a rápida alteração dos ambientes onde os animais ocorrem através de ações antrópicas é uma outra ameaça à existência das serpentes. O desmatamento que a Caatinga tem sofrido pode resultar na extinção de muitas populações de serpentes que vivem ao longo do domínio natural influenciado pelo clima semi-árido, incluindo aquelas de ocorrência endêmica ou populações isoladas em zonas que constituem paisagens de exceção como os brejos-de-altitude e as regiões dunares (Marques *et al.*, 2017).

Considerando a necessidade de atividades conservacionistas com alvo nas diversas comunidades de serpentes, têm sido propostas atividades de educação ambiental que proporcionem aprendizado sobre esses répteis, ressaltando a relevância ambiental do grupo, como uma estratégia para a conservação desses animais (Pontes *et al.*, 2017).

O primeiro estudo epidemiológico dos acidentes ofídicos no Brasil foi realizado por Vital Brazil em 1901, a partir dos registros de óbitos em decorrência das picadas de serpentes na cidade de São Paulo (BrazilL, 1901). Ainda em 1901 as primeiras ampolas de soro antiofídico foram entregues à população por Vital Brazil (Vaz, 1950), juntamente com o *Boletim para Observação de Accidente ophidico*, no qual deveriam ser preenchidas informações para justificar a utilização do soro (Bochner e Struchiner, 2003).

Os atuais sistemas nacionais de informação e notificação seguem um só padrão para a notificação dos acidentes, desde os dias de Vital Brazil, ressaltando a importância

dos estudos iniciais de epidemiologia realizados no início do século XX. Entre os anos de 1901 e 2000, mais da metade dos estudos abordando os acidentes ofídicos no Brasil usaram as mesmas variáveis que Vital Brazil em seu primeiro estudo, a saber: sexo e idade da vítima; data e mês de ocorrência do acidente; local da picada; identificação da serpente; tempo decorrido entre o acidente e o atendimento; manifestações clínicas; soro e quantidade de ampolas utilizadas; e evolução do caso (Bochner e Struchiner, 2003).

Contudo, ainda que existam diversos sistemas de notificação no Brasil, como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN/MS), o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX/Fiocruz/MS), o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde/MS e o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade/MS), e essas notificações sejam compulsórias desde 1996, os registros epidemiológicos analisados não condizem com a real situação dos acidentes ofídicos no Brasil (Brito e Barbosa, 2012).

Isso ocorre devido à subnotificação dos casos, refletindo a dificuldade de acesso aos hospitais, um problema frequente em muitos municípios brasileiros (Pinho e Pereira, 2001). Os acidentes com serpentes também são negligenciados pelas políticas governamentais, principalmente em relação ao tratamento e competência dos profissionais de saúde (Gutiérrez *et al.*, 2006).

### 3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

Este trabalho foi realizado entre os meses de agosto de 2019 e julho de 2020. A princípio foi feito o reconhecimento de campo do território do município de Mulungu, juntamente com o levantamento de informações e estudos anteriores que envolviam dados epidemiológicos do ofioidsmo, da herpetofauna local, e das áreas que foram escolhidas para a execução do trabalho.

Também foi construída uma parceria com a Secretaria de Saúde do Município de Mulungu (SSM), que permitiu o acesso aos registros de acidentes ofídicos que ocorreram entre os anos de 2011 e 2020. A partir dessas informações foram levantados os seguintes dados: data do acidente, sexo e idade do acidentado, zona de residência e de ocorrência do acidente (rural ou urbana), período do ano, local do corpo que ocorreu a picada, data do atendimento, tempo decorrido da picada ao atendimento, alterações

clínicas no local da picada, complicações clínicas em geral, classificação do acidente, a utilização de soroterapia, espécie envolvida, evolução do caso, sendo esses dados armazenados no software *Excel*.

Além disso, também foram distribuídos nas comunidades baldes com tampas, contendo solução de formalina a 10%, para que serpentes eventualmente mortas pelos moradores locais fossem guardadas e conservadas para posterior identificação, e não apenas descartadas como normalmente se fazia (cf. Franco *et al.*, 2002). Os animais nessas condições foram identificados até a categoria taxonômica mais específica possível, posteriormente foram fixadas com nova solução de formalina a 10% (inclusive injetada), por pelo menos uma semana, e posteriormente colocadas em frascos contendo álcool 70%, sendo encaminhadas para tombamento no Museu de História Natural Professor Dias da Rocha, localizado em Pacoti, Serra de Baturité, Ceará. Essa atividade foi desenvolvida através da licença permanente de coleta de material biológico no.42737 concedida pelo SISBIO/ICMBio.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através de dados registrados no Sistema de Informação dos Agravos de Notificação (SINAN), presentes na Secretaria de Saúde do Município de Mulungu, constatou-se a ocorrência de 13 acidentes ofídicos no município, que ocorreram nos anos de 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2018, 2019 e 2020, sendo que em 2015 e 2018 tiveram dois acidentes cada, e 2020 quatro episódios, enquanto os demais, apenas um. Vale ressaltar que estes números podem ser maiores, pois os dados manuscritos referentes aos anos de 2016 e 2017 foram perdidos antes da informatização.

Todos os acidentes envolveram indivíduos do sexo masculino, com idade entre 21 e 60 anos, e ocorreram na zona rural, confirmado a tendência apresentada por Albuquerque *et al.* (2013), onde demonstrou que 70,7% dos acidentados eram do sexo masculino. Trabalhos mais antigos, como os de Bochner e Struchiner (2003) e Ribeiro e Jorge (1997), com conclusões semelhantes explicam que esse perfil pode ser explicado devido a homens exercerem mais atividades fora de casa, seja no campo ou em momentos de lazer, apresentando um maior risco de serem picados pelas serpentes por estarem em constante contato com o ambiente em que esses animais vivem.

Com relação ao nível de escolaridade dos acidentados, embora esse dado não esteja presente em todos os casos, o que prevaleceu foi o Ensino Fundamental incompleto e o Analfabetismo. Sob esse viés, é notório o baixo nível de escolaridade das vítimas, consolidando o que dizem Arruda *et al.* (2018), ao mencionarem o precário acesso à educação pelas sociedades humanas no campo. Isso particularmente é preocupante, pois pode afetar diretamente a forma como os acidentados responderão ou tomarão ações equivocadas ou não diante dos acidentes.

Os acidentes foram registrados entre novembro e junho, com exceção do mês de dezembro. A predominância ocorreu entre abril e maio (2012, 2013, 2015, 2019 e 2020), coincidindo com a estação chuvosa no Ceará, época em que os agricultores estão bastante ativos em suas atividades (Lemos *et al.*, 2009), aumentando a possibilidade de encontrarem uma serpente em seu habitat.

O local predominante das picadas foi o pé (n=4), seguido por perna e mão (n=2) e dedos da mão (n=1), entretanto deve ser ressaltado que quatro casos, quantidade semelhante à da dos registrados para o pé, não dispunham dessa informação, demonstrando que esses dados podem estar equivocados, ou mesmo outras partes do corpo que não as apresentadas podem ter sido afetadas. De qualquer forma, confirma-se as tendências apontadas por Bochner e Struchiner (2003) que apontam a tendência de aproximadamente 80% dos acidentes envolvendo serpentes afetarem os membros inferiores. Isso basicamente se justifica pelas espécies peçonhentas brasileiras apresentarem hábitos terrestres, e o bote, estratégia de defesa, não ultrapassar um terço do comprimento do animal (Rosenfeld, 1972).

Com relação às providências tomadas em relação aos acidentes, as vítimas demoraram de 1 a 6 horas para procurarem um serviço de saúde. Albuquerque *et al.* (2013), avaliando a situação do Ceará, onde a maioria das vítimas levou um período inferior a 12 horas para procurar atendimento médico. No caso específico de Mulungu, é importante frisar que o hospital municipal é distante da zona rural, além de não disponibilizar os soros antiofídicos, devendo os acidentados serem transferidos para Fortaleza, que é o polo para atendimento de acidentes ofídicos mais próximo de Mulungu, já que os outros se encontram em Russas, Juazeiro do Norte, Quixadá e Sobral (Citelli *et al.*, 2018). Isso certamente contribui para a demora do atendimento, ou mesmo para que a população não procure ajuda médica, preferindo utilizar recursos da

medicina popular, a tentativa de prevenir ou reverter sintomas já instalados (Silva et al., 2019).

Os acidentes predominantes envolveram serpentes dos gêneros *Bothrops* (n=6) e *Crotalus* (n=4), seguidos por um caso de uma espécie de serpente não peçonhenta desconhecida, e duas espécies que não tinham nenhuma identificação. Brito e Barbosa (2012), também relataram a dominância de acidentes envolvendo o gênero *Bothrops*, seguido por *Crotalus*. Uma explicação para isso pode ser que as espécies de *Bothrops* possuem representants adaptados a diversos ambientes (Barra Vieira, 1999), facilitando o encontro com esses animais na natureza. De acordo com Silva et al. (2019) em seu estudo para a Amazônia, no Alto Juruá, poucas pessoas levaram a serpente para o hospital ou fotografaram, dificultando a identificação da espécie causadora, bem como retardando o diagnóstico clínico (Bernarde, 2009).

## 4.1. SINTOMATOLOGIA DOS ACIDENTES

As manifestações mais presentes nos locais picados foram dor (n=08), edema (n=02), e outros sintomas como urticária e dormência local (n=05). Além disso, dois outros casos, ocorridos em 2013 e 2018 não apresentaram nenhuma manifestação local, e um caso em 2015 não apresentou esse dado na ficha. Algo interessante de ser mencionado é que a única vítima do acidente ocorrido no ano de 2014, apresentou complicações locais, evoluindo para uma infecção secundária, algo semelhante ao relatado por Pires (2020). Interessante também foi um dos casos ocorridos em 2020, que apesar de não ocorrer dor ou edema locais, desenvolveu parestesia.

As principais manifestações sistêmicas foram neuroparalíticas (n=2), miolíticas/hemolíticas (n=2), hemorrágicas (n=2), e manifestações vagais (n=1). Outros não tiveram a variável “manifestação sistêmica” preenchida. As manifestações neuroparalíticas, hemorrágicas e vagais também estavam nos resultados de Albuquerque et al. (2013). É relevante dizer que não houve acidentes com maiores complicações sistêmicas, como o que foi relatado por Santana et al. (2015), cujos casos apresentaram insuficiência renal, insuficiência respiratória, edema pulmonar agudo, septicemia, choque e associação entre insuficiência renal, insuficiência respiratória e edema.

No que concerne ao tempo de coagulação, apenas um caso ocorrido em 2012 teve alteração. Entretanto, há casos ocorridos em 2011 (n=1), 2015 (n=2), 2018 (n=1), e 2020 (n=4), cujos pacientes não realizaram os testes de coagulação, ou então foram ignorados. É relevante destacar o acidente supracitado ocorrido em 2012 era botrópico, onde a peçonha desencadeia ações fisiopatológicas, proteolíticas, lesões locais, lesões nas membranas dos capilares por conta da hemorragia e apresenta ação coagulante (Ribeiro e Jorge, 1997; Pinho e Pereira, 2001). Desse modo, é necessário que os profissionais de saúde conheçam a sintomatologia desencadeada pelas toxinas das serpentes peçonhentas, e tenham sempre atenção ao preencher a ficha médica, assim, o tratamento do paciente será sem dúvidas mais eficiente e seguro.

Apenas o caso que apresentou alteração na coagulação foi considerado moderado, enquanto os outros 12 foram avaliados como leves. Isso também corrobora os resultados de Brito e Barbosa (2012), onde predominaram casos leves seguidos dos casos moderados. Interessante que há exceções nessa tendência, uma vez que no estudo de Albuquerque *et al.* (2013), os casos moderados e graves prevaleceram sobre os leves. A soroterapia foi adotada em quatro casos, e para outros três foi considerada desnecessária, entretanto é estranho que para seis casos não há registro das decisões tomadas com relação à soroterapia.

A evolução dos casos foi satisfatória, não sendo registrados óbitos, ainda que em um único caso, a evolução do quadro clínico do paciente não foi registrada. Os casos registrados coincidem com os apresentados por Araújo e Andrade (2019), onde os casos leves predominaram com cerca de 56,8%. Isso pode estar relacionado à rápida tomada de decisões da vítima ao buscar um atendimento médico, desde o momento que ocorreu a picada, contribuindo diretamente para a cura ou o óbito da vítima (Silva *et al.*, 2019). É interessante lembrar que o município de Mulungu não dispõe de soro antiofídico, e diante disso, a transferência rápida dos pacientes para o Centro de Assistência Toxicológica de Fortaleza (CEATOX), localizado no Instituto Dr. José Frota, certamente contribuiu para os bons desfechos.

## 4.2. IMPORTÂNCIA DAS SERPENTES PARA A POPULAÇÃO

É muito importante conhecer as espécies de serpentes que ocorrem na APA da Serra de Baturité, onde o município de Mulungu está localizado. Segundo Peixoto e

Morim (2003), os estudos da biodiversidade contribuem para orientação, conservação e uso sustentável da flora e da fauna, ajudando na descrição e no inventário das espécies. Ademais, facilitaria bastante no reconhecimento das serpentes peçonhentas e não peçonhentas, que podem ter causado os acidentes, ajudando no tratamento da vítima.

Infelizmente o grupo das serpentes é considerado o mais relacionado às crenças, os mitos, as lendas e as fábulas (Andreu, 2000), nesse sentido, a cultura de matar as serpentes predomina em Mulungu, afetando diretamente a vida desses animais, quer peçonhentos ou não.

O extermínio indiscriminado desses animais pode ocasionar o aumento das populações de roedores e outros animais considerados pragas quando em grande quantidade, gerando problemas para a cadeia alimentar, saúde humana e para a agricultura. Até o número de serpentes peçonhentas pode aumentar, quando as cobras ofiófagas, que se alimentam de outras serpentes, são retiradas do meio ambiente, e as pesquisas com as toxinas das serpentes podem ser prejudicadas (Lima-Verde, 1994). Desse modo, segundo o relato de algumas pessoas que mataram esses animais, essas ações acontecem por conta do medo atrelado a todas as espécies de serpentes, uma vez que acreditam que todas as serpentes são potencialmente perigosas.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os casos registrados neste estudo são semelhantes aos que já foram desenvolvidos para outras regiões do país, com acidentes envolvendo indivíduos do sexo masculino, habitantes da zona rural, de baixa escolaridade, e com picadas nos membros inferiores. Também foi percebido que a maioria dos acidentes, assim como em outros locais, ocorreu com serpentes do gênero *Bothrops*, que foram em sua maioria considerados leves, sem desfecho fatal.

Algo preocupante foi que muitas fichas estavam incompletas, e os dados ignorados ou perdidos poderiam demonstrar um cenário um pouco diferente do que foi constatado. São necessários mais estudos de epidemiologia dos acidentes ofídicos e da riqueza de serpentes que existem não somente em Mulungu, mas para aos outros municípios do maciço de Baturité e do Ceará. Sabe-se que os acidentes ofídicos são bastante negligenciados tanto pelos governos quanto pela população, sendo necessária

uma maior capacitação dos profissionais de saúde em relação aos sintomas causados pelas toxinas das serpentes peçonhentas, e a correta identificação das espécies para um seguro tratamento dos pacientes.

É imprescindível que os moradores locais usem equipamento de segurança e em caso de acidentes, o ideal é sempre procurar um atendimento médico e não utilizar métodos populares que são ineficazes contra casos reais de acidentes com espécies peçonhentas.

As atividades de educação ambiental devem ser continuadas e realizadas com maior frequência, pois as pessoas precisam de informação sobre a importância desses animais para a natureza, a fim de evitar a grande quantidade de mortes desses indivíduos e desmistificar os mitos que os prejudicam.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho teve o apoio financeiro da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP-CE), processo 04006575/2021; Mariny Arruda é bolsista de Iniciação Científica IC-FUNCAP; Lídia Oliveira é bolsista de Iniciação Científica IC-UECE.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, P. L.; SILVA, G. B.; JACINTO, C. N.; LIMA, C. B.; LIMA, J. B.; VERAS, M. D. S. B.; DAHER, E. F. Perfil epidemiológico dos acidentes por picada de cobra em região metropolitana do nordeste do Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 55(5):347-351, 2013.
- ANDREU, G. C. Mitos, leyendas y realidades de los reptiles en México. **CIENCIA ergosum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva**, 7(3), 2000.
- ARAÚJO, S. C. M.; ANDRADE, E. B. Aspectos epidemiológicos dos acidentes ofídicos ocorridos no estado do Piauí, Nordeste do Brasil, entre os anos de 2003 e 2017. **Pesquisa e Ensino em Ciências Exatas e da Natureza**, 3(2), 2019.
- ARGÔLO, A. J. S. **As serpentes dos cacauais do sudeste da Bahia**. Ilhéus: Editus. 2004.
- ARRUDA, N. M.; MAIA, A. G; ALVES, L. C. Desigualdade no acesso à saúde entre as áreas urbanas e rurais do Brasil: uma decomposição de fatores entre 1998 a 2008. **Cadernos de Saúde Pública** 34(6):1-14, 2018.

BARRAVIEIRA B. **Venenos:** aspectos clínicos e terapêuticos dos acidentes por animais peçonhentos. Rio de Janeiro: EPUD, 1999.

BELMINO, J. F. B. **Epidemiologia dos acidentes ofídicos, Estado do Ceará, Brasil (2007-2013).** 2015. Dissertação (Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Naturais) Universidade Federal de Campina Grande, 2015.

BERNARDE, P. S. **Acidentes ofídicos.** Laboratório de Herpetologia-Centro Multidisciplinar-Campus Floresta. UFAC, 2009.

BERNARDE, P.S. **Serpentes peçonhentas e acidentes ofídicos no Brasil.** São Paulo: Anolis Books, 2014.

BÉRNILS, R.S. 2010. Brazilian Reptiles – List of species. **Sociedade Brasileira de Herpetologia.** Disponível em:<http://www.sbherpetologia.org.br/checklist/repteis.htm>.> Acesso em 29 de maio de 2020.

BOCHNER, R. & STRUCHINER, C. J. Epidemiologia dos acidentes ofídicos nos últimos 100 anos no Brasil: uma revisão. **Cadernos de Saúde Pública,** 19(1):7-16, 2003.

BORGES-NOJOSA, D.M.; ÁVILA, R. W.; CASSIANO-LIMA, D., 2021. **Lista de Répteis do Ceará.** Disponível em: <https://www.sema.ce.gov.br/fauna-do-ceara/repteis/> . Acessado em: 08 agosto de 2021.

BRAZIL, Vital. Contribuição ao estudo do veneno ophídico. **Revista Médica de São Paulo,** 4(21):255-60, 1901.

BRASIL (Ministério da Saúde). **Guia de vigilância epidemiológica,** 6º ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.

BRITO, A. C.; BARBOSA, I. R. Epidemiologia dos acidentes ofídicos no Estado do Rio Grande do Norte. **ConScientiae Saúde,** 11(4):535-542, 2012.

CITELI, N. Q. K.; CAVALCANTE, M. M.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; BOCHNER, R. Lista dos Polos de Soro para Atendimento de Acidentes Ofídicos no Brasil. SINITOX, 2018. Disponível em: [www.sinitox.icict.fiocruz.br](http://www.sinitox.icict.fiocruz.br). Acesso em 03 agosto 2021.

CORREIA, J. M.; SANTANA-NETO, P. D. L., PINHO, M. S.S.; SILVA, J.A.D.; AMORIM, M.L.P.; ESCOBAR, J.A.C. Envenenamento por *Philodryas olfersii* (Lichtenstein, 1823) atendido no Hospital da Restauração do Recife, Estado de Pernambuco, Brasil: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** 43(3):336-338, 2010.

FUNASA - Fundação Nacional da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos. 2.ed. Brasília: **Fundação Nacional da Saúde;** 2001.

- FRANCO, F. L.; SALOMÃO, M. G.; AURICCHIO, P. Répteis. In: AURICCHIO, P.; SALOMÃO, M. G (Eds.). **Técnicas de coleta e preparação de vertebrados para fins científicos e didáticos**. Instituto Pau Brasil de História Natural, São Paulo, 2002.
- GUEDES, T. B.; NOGUEIRA, C.; MARQUES, O.A.V. Diversity, natural history, and geographic distribution of snakes in the Caatinga, Northeastern Brazil. **Zootaxa**, 3863(1):1-93, 2014.
- GUTIÉRREZ, J. M.; THEAKSTON, R. D. G.; WARRELL, D. A. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: the need for a global partnership. **PLOS Medicine**, 3(6):150, 2006.
- KOH, D.C.I.; ARMUGAM, A.; JEYASEELAN, K. Snake venom components and their applications in biomedicine. **Cellular and Molecular Life Science**, 63:3030-3041, 2006.
- LEMOS, J. C; ALMEIDA, T. D.; FOOK, S. M. L.; PAIVA, A. A.; SIMÔES, M. O. S. Epidemiologia dos acidentes ofídicos notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), Paraíba. **Revista brasileira de epidemiologia**. 12:50-59, 2009.
- LIMA-VERDE, J. S. Por que não matar as nossas cobras. In: NASCIMENTO, L. B.; BERNARDES, A.T.; COTTA, G. A. Cotta (eds), **Herpetologia no Brasil**. PUC Minas Gerais, Belo Horizonte, V.1: 92-101, 1994.
- MARQUES, O. A.V.; ETEROVIC, A.; GUEDES, T. B.; SAZIMA, I. **Serpentes da Caatinga**. Cotia: Ponto A, 2017.
- PAZINATO, D. M. M. **Estudo etnoherpetológico: conhecimentos populares sobre anfíbios e répteis no município de Caçapava do Sul**. Monografia (Curso de Especialização em Educação Ambiental). Universidade Federal de Santa Maria, 2013.
- PEIXOTO, L. P.; MORIM, M. P. Coleções botânicas: documentação da biodiversidade brasileira. **Ciência e Cultura**. 55(3):21-24, 2003.
- PINHO, F.M.O, PEREIRA, I. D. Ofidismo. **Rev Assoc Med Bras**, 47(1):24-29, 2001.
- PINTO, R. N. L.; SILVA JR, N. J.; AIRD, S. D. Human envenomation by the South American opisthoglyph *Clelia clelia plumbea* (Wied). **Toxicon**, 29(12):1512-1516, 1991.
- PIRES, J. P. D. S. **Ocorrência e perfil dos acidentes causados por animais peçonhentos no município de Currais Novos RN**. 2020 TCC (Graduação em Ciências Médicas) – Setor do Programa de Residência Multiprofissional em Atenção Básica, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2020.

- PONTES, B. E. S.; ALMEIDA-SIMÕES, C. R. M.; VIEIRA, G. H. C.; ABÍLIO, F. J. P. Serpentes no Contexto da Educação Básica: Sensibilização Ambiental em uma Escola Pública da Paraíba. **Experiências em Ensino De Ciências**, 12(7):7999, 2017.
- RIBEIRO, L.A.; JORGE, M.T. Acidente por serpentes do gênero *Bothrops*: série de 3.139 casos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 30(6):475–480, 1997.
- ROSENFELD, G. Animais peçonhentos e tóxicos do Brasil. In: LACAZ, C. S.; BARUZZI, R. G.; SIQUEIRA JR, W. (Org.). **Introdução à geografia médica do Brasil**. São Paulo: Edgar Blucher/Edusp, 1972
- SILVA, A. M., COLOMBINI, M., MOURA-DA-SILVA, A. M., SOUZA, R. M., MONTEIRO, W. M., BERNARDE, P. S. Ethno-knowledge and attitudes regarding snakebites in the Alto Juruá region, Western Brazilian Amazonia. **Toxicon**, 171:66-77, 2019.
- SANTANA, V. T. P.; BARROS, J. O.; SUCHARA, E. A. Aspectos clínicos e epidemiológicos relacionados a acidentes com animais peçonhentos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, 14:153-159, 2015.
- SANTOS-COSTA, M. C. D.; OUTEIRAL, A. B.; D'AGOSTINI, F. M.; CAPPELLARI, L. H. Envenomation by the neotropical colubrid *Boiruna maculata* (Boulenger, 1896): a case report. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 42:283-286, 2000.
- VAZ, E. Vital Brazil. **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia**, 60:347-366, 1950.

# CAPÍTULO XII

## SINAIS CLÍNICOS DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTES OFÍDICOS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-12

Laura Pinho-Schwerman<sup>1</sup>

Fernanda Ingrid Ramos<sup>1</sup>

Carolina Ribeiro Souza<sup>1</sup>

Ruan Jorge de Souza Miranda<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup>Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

Os acidentes ofídicos são causa importante de morbimortalidade no mundo, sendo, no Brasil, a segunda principal causa de envenenamento. Um dos principais desfechos desses casos é a lesão renal aguda (LRA), a qual pode levar o paciente a óbito ou provocar sequelas incapacitantes. Isso demonstra a necessidade da obtenção de conhecimentos acerca de quais manifestações clínicas decorrem desses eventos, com o fito de proporcionar um manejo adequado. O objetivo deste trabalho foi identificar os principais sinais clínicos decorrentes da lesão renal aguda induzida por veneno de serpente e sua prevalência, além de descrever as alterações fisiopatológicas mais comuns e os seus respectivos desfechos. Para tal, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS e ScienceDirect, bem como a biblioteca digital SciELO. Após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, 18 artigos foram selecionados mediante a utilização dos descritores “Lesão Renal Aguda”, “Mordeduras de Serpentes”, “Venenos de Serpentes” e seus correspondentes em inglês. Dentre os estudos selecionados, 4166 pacientes adquiriram lesão renal aguda, sendo a víbora de Russel a responsável pela maior parte dos casos. Foram avaliados os parâmetros renais, as medidas hemodinâmicas e as enzimas e os eletrólitos envolvidos. Concluímos que as manifestações clínicas observadas associadas à LRA são o aumento sérico da creatinina e da ureia, redução do débito urinário, distúrbios hemodinâmicos e hematimétricos, alterações enzimáticas e prejuízo da coagulação. Além disso, foi apontado que a presença de hipotensão e distúrbios da coagulação são fatores de pior prognóstico.

**Palavras-chave:** Sinais clínicos. Lesão Renal Aguda. Acidentes Ofídicos.

## 1. INTRODUÇÃO

Envenenamento por mordedura de serpente é uma grave causa de morbidade e mortalidade ao redor do mundo, especialmente nos países tropicais e subtropicais, nos quais a população rural – recorte social mais atingido por mordeduras, segundo estudos epidemiológicos – é expressiva. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), por volta de 2,5 milhões de pessoas no mundo são afetadas por mordedura de serpente anualmente, das quais cerca de 100 mil morrem (WHO, 2017). Em virtude da alta incidência de acidentes ofídicos nos países subdesenvolvidos e do elevado número anual de óbitos, a OMS adicionou essa condição, em 2017, à lista de doenças tropicais negligenciadas (WHO, 2020).

No Brasil, os acidentes ofídicos são a segunda principal causa de envenenamento humano, alcançando entre 26 mil e 29 mil casos/ano, o que o faz ser o país com maior número de casos na América do Sul (RORIZ et al., 2018). No País, desde 2010, é obrigatória a notificação dos acidentes ofídicos, visto que consiste em importante causa de morbimortalidade e, consequentemente, traz grandes prejuízos sociais e econômicos, em decorrência do afastamento laboral e dos gastos públicos na assistência médica (BRASIL, 2010).

O quadro clínico do envenenamento é variável e depende do tipo de serpente envolvida, já que cada família e gênero possuem toxinas específicas em sua peçonha. Dentre os cenários possíveis, incluem-se manifestações renais, hematológicas e neurológicas, por exemplo. No que tange ao aspecto renal, a lesão renal aguda é um dos principais desfechos, principalmente nos acidentes com espécies da família Viperidae (ALBUQUERQUE et al., 2014; HARSHAVARDAN et al., 2013). Segundo o parâmetro *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), confirma-se lesão renal aguda na presença de ao menos um dos seguintes critérios: a) aumento na creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dL em 48 horas; b) aumento na creatinina sérica  $\geq 1,5$  vezes o valor basal (conhecido ou presumido) nos últimos 7 dias, c) débito urinário  $< 0,5$  mL/kg/h por 6 horas (KELLUM et al., 2012). Contudo, esses critérios não são os únicos utilizados ao redor do mundo para constatar lesão renal aguda, pois existem outros *guidelines* que adotam parâmetros distintos, como o AKIN (*Acute Kidney Injury Network*) e o RIFLE (*Risk of renal*

*failure, injury to the kidney, failure of kidney function, loss of kidney function, and end-stage renal failure).*

Postula-se que as duas grandes causas de lesão renal aguda induzida por veneno de serpente são necrose tubular e necrose cortical, embora os mecanismos fisiopatológicos exatos que culminam nesses achados ainda não estejam completamente esclarecidos (MITTAL et al., 1994). Uma vez que tais insultos renais podem levar rapidamente a vítima a óbito ou originar sequelas incapacitantes, como necessidade contínua de terapia de substituição renal por falência do órgão, é fundamental que as manifestações decorrentes do evento sejam prontamente reconhecidas a fim de se conduzir um manejo adequado. Este trabalho propõe-se a identificar as principais manifestações clínicas decorrentes da lesão renal aguda induzida por veneno de serpente e sua prevalência nos artigos revisados, com o objetivo de selecionar as alterações fisiopatológicas mais comuns e os desfechos resultantes de tais eventos.

## 2. METODOLOGIA

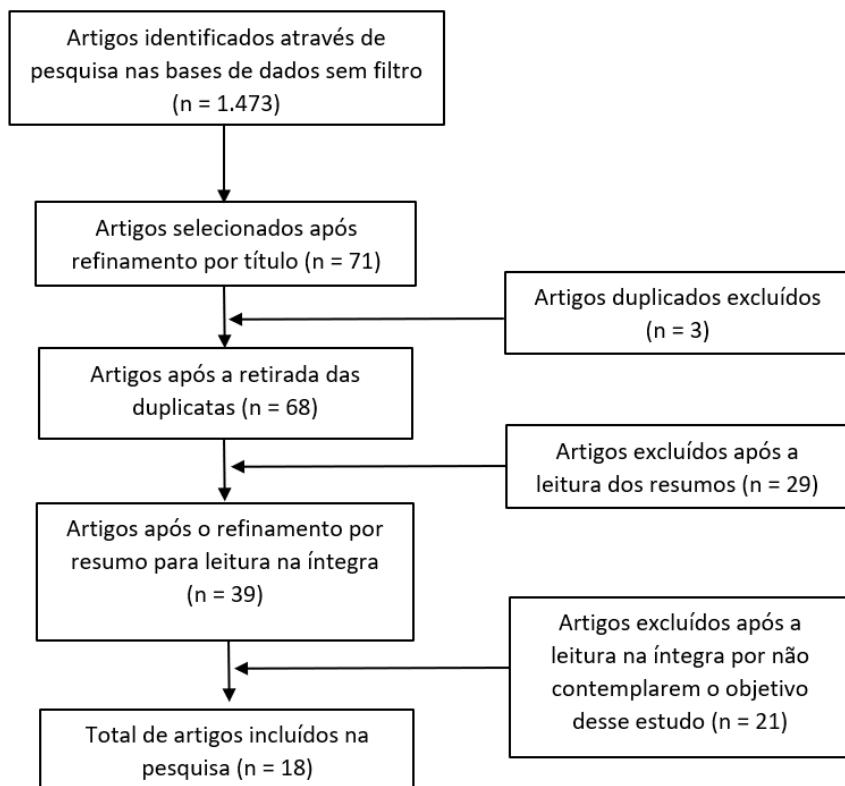
O trabalho em questão consiste em uma revisão de literatura realizada através de uma pesquisa bibliográfica. Para a coleta dos dados, foram utilizadas as bases de dados MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), EMBASE, LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe Ciências da Saúde) e ScienceDirect, assim como a biblioteca digital SciELO (Scientific Electronic Library Online). As buscas dos artigos ocorreram mediante a combinação dos seguintes descritores DeCS: “Lesão Renal Aguda”, “Mordeduras de Serpentes” e “Venenos de Serpentes” e seus correspondentes MeSH.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos originais publicados nos idiomas português, espanhol e inglês entre os anos de 2011 e 2021. Foram selecionados trabalhos apenas em humanos que abordavam pacientes que desenvolveram ou apresentaram aos serviços médicos lesão renal aguda (LRA) constatada e secundária a algum acidente ofídico comprovado ou com forte suspeita devido ao relato do paciente ou testemunha e que estudassem algum sinal clínico-laboratorial dos pacientes. Foram excluídos artigos sem livre acesso ao texto na sua íntegra, artigos de revisão, produções

que não abordavam as manifestações clínicas dos pacientes com LRA por mordida de serpentes ou que focavam nos fatores de risco.

O processo de buscas ocorreu durante o mês de junho de 2021 e ao final foram selecionados 18 artigos para compor essa revisão. A Figura 1 sumariza o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nos 18 estudos selecionados para compor o presente trabalho, 4166 pacientes adquiriram LRA no período de 2003 a 2018. Em relação ao tipo de estudo, houve predominância dos estudos prospectivos. 10 artigos foram apenas prospectivos, 5 foram apenas retrospectivos, 2 tiveram componente prospectivo e retrospectivo e um estudo não especificou se é retrospectivo ou prospectivo. Além disso, 8 estudos foram observacionais e 3 foram coorte.

Em relação à localização dos estudos, o país de maior prevalência foi a Índia, com 44,4% dos estudos. 16,67% dos estudos ocorreram no Sri Lanka. Brasil e Mianmar foram

os próximos países com maior número de estudos, com prevalência de 11,1% em cada país. Por fim, Japão, China e Paquistão foram os países de menor prevalência, de forma que 5,56% dos estudos ocorreram em cada país. Esses dados epidemiológicos demonstram clara prevalência dos acidentes ofídicos no continente asiático, de modo que 88,89% dos estudos aconteceram na Ásia.

Nos trabalhos incluídos, os gêneros das serpentes relacionadas aos acidentes ofídicos pertenciam a duas famílias: Viperidae (gêneros *Bungarus*, *Daboia*, *Bothrops*, *Protobothrops*, *Crotalus*, *Hypnale* e *Trimeresurus*) e Elapidae (gêneros *Naja*, *Hydrophis* e *Micrurus*). A espécie mais frequentemente relacionada aos acidentes ofídicos foi a *Daboia russelii*, conhecida como víbora de Russell, sendo referida em oitos estudos. Além disso, as víboras dos gêneros *Hypnale* e *Bothrops* também foram prevalentes, sendo citadas em, respectivamente, três e dois estudos. Ainda, três estudos não referiram as espécies relacionadas aos acidentes ofídicos. Por fim, dois artigos identificaram as espécies com base na epidemiologia regional, mas sem reconhecerem com precisão o animal.

Foram descritos, nos estudos, parâmetros laboratoriais e clínicos, que incluem medidas renais, hemodinâmicas, enzimáticas e eletrolíticas. Os parâmetros renais avaliados foram creatinina sérica (CrS), ureia, taxa de filtração glomerular, fração excretada de sódio e potássio e alterações urinárias. As medidas hemodinâmicas relatadas foram níveis de hemoglobina, de hematócrito, contagem de plaquetas, tempo de tromboplastina parcial ativada, tempo de protrombina, pressão arterial, presença de hipotensão, taquicardia, anemia, trombocitopenia, hemólise intravascular, coagulopatia e microangiopatia trombótica. As enzimas analisadas foram CK, U/L, LDH, AST e ALT e os eletrólitos avaliados foram sódio e potássio.

Na Tabela 1 estão descritos os principais parâmetros renais e hemodinâmicos encontrados nos pacientes de cada estudo.

Tabela 1 – Parâmetros renais de cada estudo avaliado no presente trabalho

	Albuquerque <i>et al.</i> (2014)	Albuquerque <i>et al.</i> (2019)	Alfred <i>et al.</i> (2019)	Aye <i>et al.</i> (2017)
Renais	<b>Cr média:</b> 3,07 mg/dL <b>Ureia média:</b> 107,1 mg/dL	<b>Cr média:</b> 1,45 mg/dL <b>Ureia:</b> 45,1 mEq/L <b>TFG:</b> 55,45 mL/min por 1,73 m <sup>2</sup> <b>Proteinúria:</b> 50,9 mg/dL <b>Proteinúria normalizada pela Cr urinária:</b> 643 mg/gCr <b>FEK:</b> 14,5% <b>FENa:</b> 1,3%	<b>Cr máx. média:</b> - 245,5 µmol/L (homens) - 160,5 µmol/L (mulheres)	<b>Oligúria:</b> 112 <b>Anúria:</b> 16 <b>Hematúria:</b> 70
Hemodinâmicos	<b>Hb:</b> 6,9 – 11,9 g/dL <b>Ht:</b> 19,9 – 37,9 % <b>Plaquetas:</b> 95 690 ± 79 200.8 mm <sup>3</sup> <b>TP alterado:</b> 9 <b>TTPa alterado:</b> 9	<b>Hb:</b> 12,28 g/dL (média) <b>Ht:</b> 35,1% (média) <b>Plaquetas mín:</b> 162,2 por mm <sup>3</sup> <b>TTPa:</b> 20/22 seg (média)	<b>Coagulopatia:</b> 373 <b>Plaquetopenia:</b> 414 <b>Vazamento capilar:</b> 216	<b>Hipotensão:</b> 60 <b>CIVD:</b> 103 <b>Vazamento capilar:</b> 30
	George <i>et al.</i> (2019)	Golay <i>et al.</i> (2012)	Harshavardhan <i>et al.</i> (2013)	Herath <i>et al.</i> (2012)
Renais	<b>Cr máx. média:</b> 5,62 mg/dL <b>Proteinúria dipstick:</b> 103 <b>Hematúria e piúria:</b> 33 <b>Cilindros anormais:</b> 65	<b>Cr máx:</b> 6,4 – 11,8 mg/dL <b>Oligúria:</b> 5 <b>TFG (última visita):</b> 8,5 – 95,8 mL/min por 1,73 m <sup>2</sup>	<b>Cr média:</b> 3,1 mg/dL <b>Ureia média:</b> 84,97 mg/dL	Não refere
Hemodinâmicos	<b>Plaquetas:</b> 1,34 x 10 <sup>9</sup> /L (média) <b>TP:</b> 30,7 seg (média) - Acima de 2 min = 19 <b>TTPa:</b> 50,6 seg (média) - Acima de 3 min = 19 <b>INR:</b> 2,7 (média)	<b>Plaquetas mín:</b> 8.000 – 15.000	<b>Hipotensão:</b> 12 <b>CIVD:</b> 4 <b>Hemólise intravascular:</b> 5	<b>Hb mín:</b> 5,1 – 9,8 g/dL <b>Microangiopatia trombótica:</b> 7 <b>Coagulopatia:</b> 10

	Krishnamurthy <i>et al.</i> (2015)	Mukhopadhyay <i>et al.</i> (2016)	Naqvi (2016)	Nishimura <i>et al.</i> (2015)
Renais	<b>Cr máx:</b> 2 mg/dL (média) <b>Ureia máx:</b> 105 mg/dL (média) <b>Oligúria:</b> 8 <b>Anúria:</b> 9 <b>Hematúria:</b> 13 <b>Proteína urinária / Cr urinária:</b> I) 0,2 – 2 g/g de Cr = 6 II) Acima de 2 = 10	<b>Cr média:</b> 4,56 ± 0,24 mg/dL <b>Oligúria:</b> achado comum	<b>Cr média:</b> 11,8 mg/dL <b>Ureia média:</b> 253 mg/dL <b>Oligúria:</b> 56 <b>Anúria:</b> 52 <b>Hematúria:</b> 65 <b>Proteinúria dipstick:</b> 1-2 + = 33 3 + = 3	<b>Cr média:</b> 1,43 mg/dL
Hemodinâmicos	Não refere	<b>Hipotensão:</b> 52 <b>CIVD:</b> 42 <b>Trombocitopenia isolada:</b> 15	<b>Hb:</b> 8,3 g/dL (média) <b>Plaquetas:</b> 129 <b>INR alargado:</b> 45	<b>PA sistólica:</b> 105 mmHg <b>Plaquetas (média):</b> 9,08 x 10 <sup>4</sup> /µL
	Patil <i>et al.</i> (2012)	Pulimaddi <i>et al.</i> (2017)	Rathnayaka <i>et al.</i> (2019)	Vikrant <i>et al.</i> (2018)
Renais	<b>Cr média:</b> 6,6 mg/dL <b>Ureia média:</b> 148,4 mg/dL <b>Oligúria:</b> 48 <b>Albuminúria:</b> 57 <b>Hematúria:</b> 17	<b>Cr média:</b> 2,32 – 3,02 mg/dL <b>Ureia média:</b> 61,01 – 81,92 mg/dL <b>Oligúria:</b> 60 <b>Hematúria:</b> 14	<b>Oligúria:</b> 15 <b>Anúria:</b> 20 <b>Hematúria (macro):</b> 10 <b>Hematúria (micro):</b> 9 <b>Proteinúria:</b> 18	<b>Cr média:</b> 6,7 mg/dL <b>Ureia média:</b> 165 mg/dL
Hemodinâmicos	<b>Hipotensão:</b> 11 <b>Taquicardia:</b> 21 <b>Anemia:</b> 31 <b>Trombocitopenia:</b> 24	<b>Hb &lt; 10g%:</b> 54 <b>Hipotensão sist:</b> 68 <b>Hipotensão diast:</b> 38 <b>Plaquetas &lt; 1.5 x 10<sup>6</sup>/µL:</b> 26 <b>TS &gt; 20 min:</b> 16 <b>TAP alargado:</b> 34 <b>TTPa alargado:</b> 88	<b>Trombocitopenia:</b> 30 <b>Hemólise microangiopática:</b> 29 <b>Microangiopatia trombótica:</b> 25 <b>SHU:</b> 24 <b>PTI:</b> 1	<b>Hb média:</b> 9,8 g/dL

	Waikhom <i>et al.</i> (2013)	Wijewickrama <i>et al.</i> (2020)		
Renais	<b>Cr sérica:</b> 2,7 mg/dL $\pm$ 1,7 <b>Oligúria:</b> 52 <b>Hematúria:</b> 38 <b>Grau de LRA:</b> - Risk = 5 - Injury = 19 - Failure = 37	<b>Cr média:</b> 123 -- 150 mg/dL <b>TFG:</b> 35 – 52 mL/min por 1,73 m <sup>2</sup>		
Hemodinâmicos	<b>Hipotensão PA &lt; 5º percentil para idade:</b> 16 <b>Hemólise intravascular:</b> 10	<b>Trombocitopenia:</b> 11 <b>Anemia hemolítica microangiopática:</b> 2 <b>Microangiopatia trombótica:</b> 45		

Fonte: Autoria própria.

### 3.1. CRITÉRIO DE LRA

Foi constatado que os estudos utilizaram diferentes critérios para a ocorrência de lesão renal aguda. Os critérios mais utilizados foram KDIGO, AKIN e RIFLE, de modo que 16 dos 18 estudos utilizaram um dos três critérios para classificar os pacientes como portadores de lesão renal aguda. Além disso, o estudo de Alfred *et al.* (2019) utilizou critérios próprios para classificar um paciente com LRA, avaliando a necessidade de diálise ou aumento nos níveis de creatinina sérica para maior que 100 µmol/L em mulheres ou 120 µmol/L em homens, além de um padrão de creatinina crescente e consistente com LRA. Ainda, o artigo de Herath *et al.* (2012) não refere qual critério foi utilizado para classificar os pacientes com LRA.

Dos 18 estudos, nove utilizaram o critério KDIGO. Esse critério classifica lesão renal aguda com base na creatinina sérica ou no débito urinário. Como já citado anteriormente, em relação à CrS, um paciente pode ser classificado como portador de LRA se houver aumento absoluto desta de 0,3 mg/dL em 48 horas, ou aumento de forma que se torne 1,5 vezes o valor basal do paciente em 7 dias. Em relação ao débito urinário (DU), este deve estar inferior a 0,5 mL/kg/h em 6 horas (KELLUM *et al.*, 2012).

Além disso, três artigos utilizaram a classificação AKIN. Esse critério classifica a LRA de acordo com os níveis séricos de creatinina e com o DU, e divide os achados em

três estágios. A LRA estágio 1 é aquela em que há o aumento absoluto da creatinina sérica em 0,3 mg/dL ou elevação de 50% do valor basal em 48 horas ou DU menor que 0,5 mL/kg/h por 6 horas. O estágio 2 refere-se à elevação do valor sérico da creatinina para 2 vezes o valor basal do paciente ou DU menor que 0,5 mL/kg/h por 12 horas. O estágio 3, que reflete pacientes com condição renal mais crítica, é aquele no qual há aumento da CrS para 3 vezes o valor basal ou DU menor que 0,3mL/Kg/h por 24 horas ou anúria por 12h (MEHTA et al., 2007).

Ademais, quatro artigos utilizaram a classificação RIFLE. O critério RIFLE é semelhante aos critérios KDIGO e AKIN, pois também utiliza os níveis de creatinina sérica e o débito urinário para determinar a presença de LRA. Todavia, ao contrário das outras duas classificações, também utiliza a taxa de filtração glomerular (TFG) como fator influenciador da presença ou ausência de lesão renal aguda. O nome “RIFLE” refere-se aos cinco estágios de deterioração renal e significa risco de disfunção, injúria, falência, perda da função e doença em estágio terminal. Um paciente com risco de disfunção seria aquele com aumento de 50% (1,5 vezes o valor basal) da CrS, redução da TFG maior que 25% ou DU menor que 0,5 mL/kg/h por 6 horas. A fase de injúria refere-se à elevação dos níveis séricos de creatinina em 100% (2 vezes o valor basal), à redução da TFG maior que 50% ou DU menor que 0,5 mL/kg/h por 12 horas. A falência renal seria refletida por aumento dos níveis de creatinina sérica em 200% (3 vezes o valor basal), diminuição da TFG maior que 75%, CrS maior que 4 mg/dL, com elevação aguda de pelo menos 0,5 mg/dL ou DU menor que 0,3 mL/kg/h por 24 horas ou ainda anúria por 12h. Um paciente na fase de perda não teria função renal (perda completa) por mais de quatro semanas, necessitando de terapia de substituição renal (TSR). A última fase, de doença em estágio terminal, refere-se à necessidade de TSR por mais de três meses (BELLOMO et al., 2004).

Apesar de haver esses três diferentes critérios para diagnóstico de lesão renal aguda entre os estudos, não parece haver diferença significativa no que tange à predição da mortalidade em pacientes graves. Levi et al. (2013) realizaram uma comparação entre as classificações AKIN, RIFLE e KDIGO nessa população e demonstrou que não há diferença relevante entre tais critérios, de forma que os três foram bons preditores de mortalidade. Além disso, outros estudos compararam os três critérios no contexto de pacientes com sepse severa ou choque séptico e com insuficiência cardíaca (IC) aguda

descompensada. No caso de pacientes com sepse ou choque séptico, encontraram que os critérios RIFLE e KDIGO identificaram mais pacientes portadores de LRA do que o AKIN, e, no caso dos portadores de IC aguda, demonstraram que as três classificações forneceram vantagens em relação a classificações previamente utilizadas (PEREIRA et al., 2017; ROY et al., 2013). Portanto, os três critérios parecem ser eficazes no que tange à identificação de pacientes com LRA, mesmo em pacientes com possíveis comorbidades.

## 3.2. ACHADOS CLÍNICOS DE LRA

### 3.2.1. PARÂMETROS RENAISS

O aumento da creatinina sérica (CrS) acima dos valores de normalidade aceitos consiste em um achado comum a todos os pacientes que desenvolveram LRA a partir de mordida de serpente. Os menores valores médios de CrS são relatados por Nishimura et al. (2015) em seu estudo retrospectivo realizado no Japão no qual obteve CrS de 1,43 mg/dL. Já a autora Naqvi (2016) ao observar 115 pacientes identificou valores médios de CrS de 11,8 mg/dL. Nos demais estudos, a CrS média manteve-se sempre entre tais valores extremos.

No acompanhamento de 12 meses feito por Alfred et al. (2019), os autores observaram que, embora ambos tivessem pacientes com LRA de ambos os sexos, os homens apresentaram uma CrS média máxima superior a das mulheres, sendo essa cerca de 1,8 mg/dL e aquela próxima de 2,7 mg/dL. Tal achado reforça as diferenças na função renal fisiológica entre os sexos e a possibilidade dessa extensão em condições patológicas.

Em consonância com as medições da CrS, a ureia sérica se apresentou alterada na avaliação de Naqvi (2016). Outros pesquisadores também observaram acentuadas elevações séricas de ureia nos pacientes em relação aos valores de referência preconizados pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) de 16 a 40 mg/dL, identificando médias de uremias variando entre 45,1 e 253 mg/dL (ALBUQUERQUE et al., 2014; ALBUQUERQUE et al., 2019; HARSHAVARDHAN et al., 2013; KRISHNAMURTHY et al., 2015; NAQVI, 2016; PATIL et al., 2012; PULIMADDI et al., 2017).

No que tange à diurese, a redução do débito urinário é considerada um dos sinais mais relevantes na clínica dos pacientes mordidos por serpentes e que desenvolvem

quadros de LRA (NAQVI, 2016). Essa alteração pode ser apresentada a partir de oligúria ou anúria, podendo produzir alterações eletrolíticas ou hematológicas relacionadas ao efeito dilucional (ALBUQUERQUE *et al.*, 2019). Segundo a SBN, oligúria consiste na diurese menor que 400 mL/24h, enquanto que na anúria a diurese está abaixo de 100 mL/24h.

No estudo brasileiro de Albuquerque e colaboradores (2019) foi vista, além da evidência de uma importante queda na taxa de filtração glomerular (TFG) para 55,45 mL/min por 1.73 m, a redução na FENa (fração de excreção de sódio) e na FEK (fração de excreção de potássio). Tais achados representam um possível comprometimento a nível tubular causado pelo envenenamento por *Bothrops*, levando a alterações na capacidade de concentração urinária secundária a disfunções de transportadores tubulares.

Avaliações da presença de proteína na urina em excesso (proteinúria) puderam ser estudadas por alguns autores, principalmente por meio da técnica “dipstick”, constatando-se níveis alterados em relação ao limite máximo aceito de 150 mg/dia de proteína urinária conforme a SBN (GEORGE *et al.*, 2019; NAQVI, 2016; PATIL *et al.*, 2012; RATHNAYAKA *et al.*, 2019). Em um trabalho inédito, autores identificaram proteinúria em níveis mais elevados nos pacientes com comprometimento renal secundária ao envenenamento por *Bothrops*. O quadro reflete o envolvimento glomerular como fonte da alteração (ALBUQUERQUE *et al.*, 2019).

Distúrbios hemorrágicos são bastante recorrentes nesses pacientes e tendem a se manifestar de variadas formas clínicas. Dentre essas, a hematúria está frequentemente presente e representa uma das mais relevantes formas de sangramentos (NAQVI, 2016; WAIKHOM *et al.*, 2013). Krishnamurthy *et al.* (2015), em sua coorte prospectiva realizada na Índia, identificaram significância estatística de hematúria em crianças com LRA pós-acidente com a *Daboia russelii* quando comparadas àquelas que não apresentaram alteração renal. Alguns estudos foram capazes, além de identificar a hematúria, de classificar o achado em microscópico ou macroscópico, observando-se um leve predomínio de hematúria macroscópica (RATHNAYAKA *et al.*, 2019).

Alterações na sedimentoscopia também foram observados nesses pacientes, caracterizadas por formação de cilindros anormais. Associada ainda a alguns casos havia

presença de piúria ao exame urinário delas, fatos que falam a favor de injúrias renais provavelmente provocadas por acidentes envolvendo *Daboia russelii* (GEORGE et al., 2019).

### **3.2.2. PARÂMETROS HEMATIMÉTRICOS E HEMODINÂMICOS**

Os baixos valores de hemoglobina consistem em sinais comuns às vítimas de acidentes ofídicos e com quadro de lesão renal, uma vez que pode ser observada em 8 estudos, seja mediante análises quantitativas de hemoglobina, seja por meio da confirmação de manifestações indiretas, como microangiopatias trombóticas. Herath e colaboradores (2012) ao avaliarem envenenamentos pelas espécies do gênero *Hypnale*, foram capazes de relatar anemia em 100% dos pacientes, variando o nadir das medições de hemoglobina entre 5,1 e 9,8 mg/dL. Da amostra analisada, 7 pacientes apresentaram anemia severa e necessitaram de transfusões sanguíneas. Em consonância com a baixa hemoglobina, a diminuição do hematócrito também esteve associada a esses pacientes de modo estatisticamente significativo quando comparados a pacientes vítimas de mordeduras de serpentes porém sem quadro de LRA (ALBUQUERQUE et al., 2014). Os autores, em um segundo estudo e avaliando acidentes por *Bothrops*, verificaram novamente a presença de baixos valores de hematócrito na população com LRA com média do parâmetro de 35,1% (ALBUQUERQUE et al., 2019).

Plaquetopenias e coagulopatias são bastante descritas nessa população, estando diversas vezes associadas a alterações nos valores de normalidade de INR, TTPa e TP (CITAR). Dos 5 pacientes avaliados por Golay et al. (2012), todos expressaram distúrbios de coagulação e plaquetopenia com nadir entre 8.000 e 15.000 por mm<sup>3</sup>, concluindo que os acidentes por *Daboia russelii* são um dos mais graves e que a coagulopatia representa importante achado naqueles que desenvolvem LRA. Esse quadro de coagulação nessa população é também reforçado por outros autores ao estudarem envenenamentos por *Daboia russelii* e outras espécies de serpentes, tais como as do gênero *Hypnale* (ALFRED et al., 2019; HERATH et al., 2012).

Os parâmetros coagulométricos, naqueles com coagulopatias, usualmente se encontram alterados. Tanto o tempo de ativação da protrombina (TP) - utilizado para verificar a via extrínseca da coagulação - quanto o tempo de ativação de tromboplastina parcial ativada (TTPa) - usado para análise da via intrínseca da coagulação -

encontraram-se alargados nos 4 estudos que avaliaram as medidas (ALBUQUERQUE et al., 2014; ALBUQUERQUE et al., 2019; GEORGE et al., 2019; PULIMADDI et al., 2017). Desses trabalhos, o estudo de George e colaboradores (2019), identificou valores máximos de TP acima de 2 minutos e de TTPa acima de 3 minutos. Por fim, alguns autores alegam, em casos de acidentes por espécies do gênero *Bothrops*, que a elevada incidência de TTPa anormal naqueles que desenvolveram LRA em relação aos que a não apresentam aponta para o mecanismo de comprometimento da coagulação intrínseca nesse tipo de envenenamento (ALBUQUERQUE et al., 2019). Destaca-se também que, em alguns pacientes com coagulopatia, valores de razão internacional normalizada (INR) foram observados estarem alterados para valores acima do normal e reforçam os déficits de coagulação nesse grupo de pacientes (GEORGE et al., 2019; NAQVI, 2016).

Ainda dentro do estudo dos distúrbios de coagulação, a presença de plaquetopenia ou trombocitopenia representa manifestação comum nesse grupo de paciente, estando diretamente relacionada ao quadro de injúria renal após mordida de animal peçonhento (ALBUQUERQUE et al., 2014; PATIL et al., 2012). Esse achado é reforçado por diversos outros autores, ao todo 11 estudos, ao verificarem também valores plaquetários abaixo do limite mínimo de normalidade. Isso aumenta a importância da análise laboratorial das plaquetas dentro do estudo coagulométrico nas vítimas de acidentes ofídicos e com LRA.

Os distúrbios plaquetários podem estar em sua forma isolada ou combinada nesses pacientes, apresentando-se a partir do processo de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Aye *et al.* (2017) e Mukhopadhyay *et al.* (2016) relatam quadros de CIVD associados ao comprometimento renal, apontando-a como achado frequente, fator independentemente correlacionado com a injúria dos rins e preditor para desfechos desfavoráveis nesses pacientes.

O comprometimento dos sinais vitais, em específico a pressão arterial, pode estar presente mediante a identificação de hipotensão que, por sua vez, pode ser analisada a partir de baixos valores pressóricos durante a sístole e/ou a diástole (AYE et al., 2017; HARSHAVARDHAN et al., 2013; PATIL et al., 2012). Menor pressão arterial sistólica nos pacientes que manifestam a LRA em casos de acidentes ofídicos quando comparada à pressão diastólica esteve mais associada e em uma prevalência maior nesse grupo quando comparado àqueles sem LRA (NISHIMURA et al., 2015). Além disso,

Mukhopadhyay et al. (2016) destacam a hipotensão como preditor de desfechos desfavoráveis nesse grupo de pacientes e que requerem hemodiálise. Outros eventos vinculados aos sinais vitais, como aumento da frequência cardíaca (taquicardia), foram descritos por Patil *et al.* (2012).

Ocorrência de hemólise intravascular isolada, em especial a hemólise microangiopática, esteve manifesta nos trabalhos de Harshavardhan et al. (2013), Rathnayaka et al. (2019) e Waikhom et al. (2013). Desses estudos, o autor Rathnayaka e seus colaboradores (2019) identificaram, além dos eventos hemolíticos exclusivos, quadros de síndrome hemolítica-urêmica (SHU) em mais de 50% dos pacientes com envenenamento comprovado ou suspeito de víbora *Hypnale*. Os autores também citam um caso de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI).

### **3.2.2.1. MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA**

A expressão concomitantemente de trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática caracteriza a denominada microangiopatia trombótica (MAT). A evidência desse achado leva alguns autores à suspeita do envolvimento da MAT no processo fisiopatológico relacionado à instalação e manutenção da LRA nos envenenamentos pela víbora *Hypnale* (HERATH *et al.*, 2012). Já Wijewickrama et al. (2020) concluem que a presença de MAT se relaciona a um curso mais prolongado de LRA nos acidentes provocados por *Hypnale* e pela *Daboia russelii*, reforçando a prevalência e a relevância desse mecanismo na evolução de tais vítimas.

Observações de MAT em 25 dos 44 pacientes com LRA analisados por Rathnayaka et al. (2019) destacam novamente o achado, especialmente vinculado ao envenenamento pelas espécies do gênero *Hypnale* bastante comuns nas regiões do Sri Lanka.

### **3.2.3. ENZIMAS**

Na avaliação de parâmetros enzimáticos, a creatinaquinase (CK) ou creatinafosfoquinase (CPK) foi aquela mais comumente estudada, encontrando-se em 7 trabalhos. Os valores médios variaram de 240,2 a 6.765,3 IU/L, sendo utilizado para identificação de rabdomiólise - injúria muscular - nesses pacientes (ALBUQUERQUE *et al.*, 2019; GEORGE *et al.*, 2019). No trabalho do autor Nishimura et al. (2015) a CK esteve significativamente mais elevada entre as vítimas de mordeduras com LRA em

comparação aos pacientes que não apresentaram comprometimento renal, concluindo que injúrias agudas dos rins são mais frequentes naqueles com concentrações altas da enzima. Acredita-se que a mioglobina liberada na rabdomiólise esteja associada à gênese da LRA através de sua ação tóxica sobre os túbulos renais (VIKRANT et al., 2018).

Em contrapartida, no envenenamento por *Bothrops*, Albuquerque et al. (2019) não identificaram elevações significativas da CK no grupo de pacientes com LRA, frisando os poucos relatos de altos níveis de CK nesse tipo de acidente. Nesse caso, a rabdomiólise não foi considerada um mecanismo decisivo na injúria renal.

Além da CK, outras enzimas marcadoras de lesão muscular e de hemólise foram verificadas: AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase) e LDH (lactato desidrogenase) (NAQVI, 2016; NISHIMURA et al., 2015; VIKRANT et al., 2018). As três enzimas apresentaram pico significativo durante hospitalização dos pacientes com LRA, o que pode ter representado eventos hemolíticos juntamente à exacerbação da rabdomiólise (NISHIMURA et al., 2015). Elevação significativa de AST foi correlacionada com pior desfecho e esteve presente nos pacientes que foram a óbito devido ao insulto agudo (NAQVI, 2016).

### 3.2.4. ELETROLÍTOS

As concentrações de sódio e potássio foram dosadas e analisadas por alguns autores em busca de alterações hidroeletrolíticas (ALBUQUERQUE et al., 2014; ALBUQUERQUE et al., 2019; AYE et al., 2017; KRISHNAMURTHY et al., 2015; NAQVI, 2016; PATIL et al., 2012). Dos distúrbios eletrolíticos, a hiponatremia - sódio abaixo de 135 mEq/L - foi a mais comumente encontrada nos pacientes com LRA consequente a acidentes ofídicos, segundo os achados de Albuquerque et al. (2019), Aye et al. (2017), Naqvi (2016) e Krishnamurthy et al. (2015). Em acidentes por *Bothrops*, esse quadro possivelmente demonstra sobrecarga de volume e está relacionada a uma redução na capacidade de concentração urinária (ALBUQUERQUE et al., 2019).

Em adição, a hipercalemia - potássio acima de 5,5 mEq/L – consistiu na segunda alteração eletrolítica mais relatada nesses pacientes (KRISHNAMURTHY et al., 2015; PATIL et al., 2012).

### 3.3. DESFECHOS

Em relação à necessidade de diálise, 1024 pacientes fizeram terapia de substituição renal durante a internação, avaliados em 17 estudos. Albuquerque et al. (2019) não referiram a quantidade de pacientes que precisaram de terapia dialítica. Ademais, os desfechos comumente relatados foram recuperação renal total ou parcial, óbitos e transferência hospitalar. A Tabela 2 sumariza os principais desfechos clínicos dos estudos.

Tabela 2 – Principais desfechos clínicos dos pacientes acompanhados nos estudos.

Desfecho	Quantidade de pacientes
Recuperação renal total ou parcial	468
Óbitos	259
Transferência hospitalar	2

Fonte: Autoria própria.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Envenenamento por acidentes ofídicos é uma realidade ainda prevalente em muitas regiões tropicais ao redor do planeta. Pelo exposto e discutido acima, verifica-se o elevado potencial nefrotóxico da peçonha de várias espécies de serpentes, toxicidade essa que pode conduzir as vítimas a óbito. Dentre as manifestações clínico-laboratoriais constatadas nos quadros de lesão renal aguda estudados, evidenciam-se aumento sérico de creatinina e de ureia - parâmetros alterados em todos os trabalhos examinados -, redução do débito urinário, distúrbios hemodinâmicos e hematimétricos (com especial atenção para a diminuição da hemoglobina, do hematócrito e da contagem de plaquetas), alterações enzimáticas e prejuízo da coagulação.

De acordo com os resultados dos trabalhos incluídos nesta revisão, parece haver uma forte associação entre queda da pressão arterial e necessidade de terapia dialítica nas vítimas de mordedura de serpentes, bem como entre distúrbios de coagulação e piores desfechos. Dessa forma, pode-se inferir o papel da hipotensão e das coagulopatias secundárias a acidentes ofídicos como preditores de maior morbimortalidade. Os presentes achados também permitem concluir que a lesão renal

aguda induzida por venenos de serpente decorre de uma combinação de diferentes mecanismos fisiopatológicos, todos culminando na redução da taxa de filtração glomerular.

Sendo assim, ressalta-se a relevância da prevenção e do pronto-atendimento às vítimas de mordidas de serpentes peçonhentas no contexto da redução de agravos renais e de demanda por terapia de substituição renal nos países subdesenvolvidos, considerando a epidemiologia dessa condição.

## REFERÊNCIAS

- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. *et al.* Acute kidney injury after snakebite accident treated in a Brazilian tertiary care centre. **Nephrology**, v. 19, n. 12, p. 764-770, 2014.
- ALBUQUERQUE, P. L. M. M. *et al.* Acute kidney injury induced by Bothrops venom: insights into the pathogenic mechanisms. **Toxins**, v. 11, n. 3, p. 148, 2019.
- ALFRED, S. *et al.* Acute Kidney Injury Following Eastern Russell's Viper (*Daboia siamensis*) Snakebite in Myanmar. **Kidney International Reports**, v. 4, n. 9, p. 1337-1341, 2019.
- AYE, Kyi-Phyu *et al.* Clinical and laboratory parameters associated with acute kidney injury in patients with snakebite envenomation: a prospective observational study from Myanmar. **BMC Nephrology**, v. 18, n. 1, p. 1-18, 2017.
- BELLOMO, R. *et al.* Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. **Critical Care**, v. 8, n. 4, p. 1-9, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Nº 2.472, de 31 de agosto de 2010**. Brasília, 2010.
- GEORGE, T. K. *et al.* Renal outcomes among snake-envenomed patients with acute kidney injury in southern India. **The National Medical Journal of India**, v. 32, n. 1, p. 5, 2019.
- GOLAY, V. *et al.* Acute interstitial nephritis in patients with viperine snake bite: single center experience of a rare presentation. **Saudi journal of kidney diseases and transplantation**, v. 23, n. 6, p. 1262, 2012.
- HARSHAVARDHAN, L. *et al.* A Study on the Acute Kidney Injury in Snake Bite Victims in a Tertiary Care Centre. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 5, n. 7, p. 853-856, 2013.

- HERATH, N. *et al.* Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury in hump-nosed viper (Hypnale species) envenoming: a descriptive study in Sri Lanka. **Toxicon**, v. 60, n. 1, p. 61-65, 2012.
- KELLUM, J. A. *et al.* Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney International Supplements**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012.
- KRISHNAMURTHY, S. *et al.* Russell's viper envenomation-associated acute kidney injury in children in Southern India. **Indian Pediatrics**, v. 52, n. 7, p. 583-586, 2015.
- LEVI, T. M. *et al.* Comparação dos critérios RIFLE, AKIN e KDIGO quanto à capacidade de predição de mortalidade em pacientes graves. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 25, p. 290-296, 2013.
- MEHTA, R. L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. **Critical Care**, v. 11, n. 2, p. 1-8, 2007.
- MITTAL, B. V. *et al.* Acute renal failure following poisonous snake bite. **Journal of Postgraduate Medicine**, v. 40, n. 3, p. 123, 1994.
- MUKHOPADHYAY, P. *et al.* Snakebite mediated acute kidney injury, prognostic predictors, oxidative and carbonyl stress: a prospective study. **Indian Journal of Nephrology**, v. 26, n. 6, p. 427, 2016.
- NAQVI, R. Snake-bite-induced Acute Kidney Injury. **J Coll Physicians Surg Pak**, v. 26, n. 6, p. 517-520, 2016.
- NISHIMURA, H. *et al.* Acute Kidney Injury and Rhabdomyolysis After Protobothrops flavoviridis Bite: a retrospective survey of 86 patients in a tertiary care center. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, v. 94, n. 2, p. 474-479, 2016.
- PATIL, T. B. *et al.* Snake bite-induced acute renal failure: A study of clinical profile and predictors of poor outcome. **Annals of Tropical Medicine and Public Health**, v. 5, n. 4, p. 335, 2012.
- PEREIRA, M. *et al.* Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease'(RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. **Clinical kidney journal**, v. 10, n. 3, p. 332-340, 2017.
- PULIMADDI, R. *et al.* Incidence & prognosis of acute kidney injury in individuals of snakebite in a tertiary care hospital in India. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 146, n. 6, p. 754, 2017.

- RATHNAYAKA, R. M. M. K. N. *et al.* Kidney injury following envenoming by hump-nosed pit viper (Genus: *hypnale*) in Sri Lanka. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 113, n. 3, p. 131-142, 2018.
- RORIZ, K. R. P. S. *et al.* Epidemiological study of snakebite cases in Brazilian Western Amazonia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 51, n. 3, p. 338-346, 2018.
- ROY, A. K. *et al.* A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. **Cardiorenal Medicine**, v. 3, n. 1, p. 26-37, 2013.
- VIKRANT, S. *et al.* Epidemiology and outcome of acute kidney injury due to venomous animals from a subtropical region of India. **Clinical Toxicology**, v. 57, n. 4, p. 240-245, 2019.
- WAIKHOM, R. *et al.* Acute kidney injury following Russell's viper bite in the pediatric population: a 6-year experience. **Pediatr Nephrol**, v. 28, n. 12, p. 2393–2396, 2013.
- WIJEWICKRAMA, E. S. *et al.* Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury following Sri Lankan *Daboia russelii* and *Hypnale* species envenoming. **Clinical Toxicology**, v. 58, n. 10, p. 997-1003, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Prevalence of snakebite envenoming, 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/snakebites/epidemiology/en/>>. Acesso em: 14 de jul. de 2021.
- \_\_\_\_\_. Control of neglected tropical diseases, 2020. Disponível em: <[https://www.who.int/neglected\\_diseases/diseases/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en/)>. Acesso em: 14 de jul. de 2021.



# CAPÍTULO XIII

## ACIDENTES POR *TITYUS SERRULATUS*: QUADRO CLÍNICO E TERAPÊUTICA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-13

Lara Araújo de Sousa<sup>1</sup>  
Barbara Lívia Queirós Alves<sup>1</sup>  
Laiessa Paloma Rodrigues Chaves<sup>1</sup>  
Larissa Batista Bessa<sup>1</sup>  
Natan Ricardo Cutrim Ramos<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

Acidentes escorpiônicos são frequentes no Brasil, sendo os mais clinicamente relevantes aqueles provocados pela espécie *Tityus serrulatus*, uma vez que levam a óbito com frequência significativa, principalmente em crianças e idosos. Este estudo objetivou identificar os principais sinais e sintomas causados pela picada do escorpião *Tityus serrulatus* e descrever o protocolo terapêutico para este tipo de acidente. Trata-se de uma revisão de literatura, cuja pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE e SCOPUS. As manifestações clínicas decorrentes da picada de *T. serrulatus* podem ser classificadas em leves, moderadas e graves, e sintomatologia pode variar desde dor local a manifestações sistêmicas. O tratamento é sintomático, além da manutenção das condições vitais e administração de soro antiescorpiônico ou antiaracnídico.

**Palavras-chave:** *Tityus serrulatus*. Escorpionismo. Animais peçonhentos.



## 1. INTRODUÇÃO

Os acidentes escorpiônicos (escorpionismo) ocorrem com frequência e são potencialmente graves em extremos de faixa etária (crianças e idosos). Desde o início da notificação dos acidentes escorpiônicos no Brasil, em 1988, verificou-se um aumento significativo no número de casos no país (BRASIL, 2001). No Brasil, os envenenamentos clinicamente relevantes estão associados principalmente aos escorpiões do gênero *Tityus*, que representam cerca de 60% da fauna escorpiônica neotropical. A espécie *Tityus serrulatus* representa a espécie de maior interesse médico devido à facilidade de proliferação, pois realiza reprodução por partenogênese, à alta adaptação ao meio urbano e ao grande potencial de gravidade do envenenamento (BRASIL, 2019).

Embora a maioria dos casos de picada de escorpião tenha evolução benigna, com letalidade de aproximadamente 0,58%, os acidentes causados pela espécie *Tityus serrulatus* têm sido associados a um número significativo de óbitos, ocorrendo com maior frequência em crianças menores de 14 anos (BRASIL, 2001). A gravidade do escorpionismo está relacionada ao tempo entre a picada e o atendimento hospitalar, e a probabilidade de letalidade em crianças e adolescentes aumenta a cada hora de espera, havendo um acréscimo de 9 a 13% no risco de evolução para óbito (CARMO *et al.*, 2019).

Apesar da alta incidência de acidentes com animais peçonhentos, ainda é evidenciado o despreparo de muitos profissionais da saúde em diagnosticar, tratar e manejar clinicamente possíveis complicações ocasionando, por vezes, a superlotação de serviços especializados. Dessa forma, quadros leves que poderiam ser atendidos em serviços de menor complexidade, dificultam o atendimento de pacientes com apresentação moderada ou grave (MONTEIRO *et al.*, 2019).

Portanto, evidencia-se a importância de os profissionais de saúde saberem identificar, classificar e manejar corretamente os casos de acidentes escorpiônicos, devido à possibilidade de evolução da gravidade nos extremos de idade. Nesse sentido, este estudo objetivou identificar os principais sinais e sintomas causados pela picada do escorpião *Tityus serrulatus* e descrever o protocolo terapêutico eficiente para a diminuição da mortalidade dos casos graves.

## 2. METODOLOGIA

Esta revisão de literatura foi desenvolvida a partir de uma pesquisa bibliográfica, consistindo, portanto, em um estudo descritivo cuja análise de dados foi realizada de maneira qualitativa. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados MEDLINE e SCOPUS através da utilização da combinação das seguintes palavras-chave: “*Tityus serrulatus*”, “escorcionismo” e “terapia”. A princípio, foram encontrados 208 artigos, somando-se as duas bases pesquisadas; após a leitura dos títulos, dos resumos e da remoção de duplicatas, selecionou-se 13 artigos que abordavam mais especificamente a temática de estudo. Em seguida, após a leitura dos textos completos, seis artigos apresentaram as principais informações para a composição desta revisão.

Também foram incluídos, para a composição do texto final, materiais informativos disponibilizados pelo Ministério da Saúde do Brasil, pela Prefeitura de Fortaleza e mais um artigo que, embora não tenha sido obtido a partir das buscas nas bases de dados, foi selecionado a partir da análise das referências de um dos artigos selecionados previamente.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O veneno da espécie *Tityus serrulatus* é formado por diferentes substâncias, incluindo neurotoxinas, que são as principais responsáveis pelos sinais e sintomas do envenenamento, pois causam a liberação de catecolaminas e acetilcolina interferindo, assim, em todos os sistemas orgânicos (PUCCA *et al.*, 2015; CUPO; AZEVEDO-MARQUES; HERING, 2003). O envenenamento ocorre pela inoculação dessas toxinas, e, de acordo com a gravidade do quadro clínico, pode determinar alterações locais e/ou sistêmicas (Quadro 1) (BRASIL, 2019).

Quadro 1 - Manifestações clínicas locais e sistêmicas em acidentes com *Tityus serrulatus*.

Manifestações locais	Dor, parestesia, eritema e edema
Manifestações sistêmicas	Sudorese, agitação, tremores, cefaleia, náuseas, vômitos, sialorreia, hipertensão ou hipotensão arterial, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo e choque

Fonte: Próprio autor.

A gravidade das manifestações clínicas depende da predominância dos efeitos simpáticos e parassimpáticos, da quantidade de veneno inoculado em relação ao peso corporal da vítima, do local da picada e da sensibilidade da vítima ao veneno (BRASIL, 2001; BUCARETCHI *et al.*, 2014). Assim, considerando a sintomatologia apresentada, os casos de escorpionismo são classificados em leves, moderados e graves (CUPO, 2015).

Em um estudo transversal que analisou os fatores associados à gravidade do escorpionismo, 97,1% dos casos apresentaram manifestações locais, tais como dor, parestesia e edema. As manifestações sistêmicas foram evidenciadas em 10,2% dos acidentados, sendo a hipertensão arterial sistêmica, o vômito, náuseas e a cefaleia as mais frequentes (CARMO *et al.*, 2019).

O primeiro sintoma do envenenamento por escorpião é a dor localizada, que reflete a penetração do veneno, tendo duração de 10 a 15 horas, mas podendo durar até 24 horas. A maioria das picadas causa dor apenas no local da injeção ou parestesia no membro afetado (CHIPPAUX, 2012; TUURI, REYNOLDS, 2011).

A dor pode ter intensidade variável e está presente na maioria dos casos relatados, o que está de acordo com os resultados encontrados em um estudo que avaliou as consequências da picada do escorpião *Tityus serrulatus* na região de Campinas, sudeste do Brasil. Nesse estudo, Bucaretchi *et al.* (2014), ao avaliar 1327 casos de picada de escorpião, observaram que a dor foi a principal manifestação, independente da gravidade da picada, tendo sido referida em 95,5% dos casos. É importante esclarecer que a dor, independente da intensidade, não representa um sinal de gravidade no envenenamento por escorpião, podendo estar presente, inclusive, na picada de espécies não letais (TUURI, REYNOLDS, 2011).

Os casos leves geralmente apresentam apenas manifestações locais, como dor, eritema e edema, que podem ser acompanhadas por agitação, náuseas, sudorese,

taquicardia e febre (CUPO, 2015; PUCCA *et al.*, 2015). A maioria dos acidentes por *Tityus serrulatus* tem evolução benigna (letalidade 0,2%), sendo classificada como leve, e pode ser tratada na unidade de saúde mais próxima do local de ocorrência (BRASIL, 2019).

Já nos casos moderados e graves, observa-se manifestações sistêmicas que podem caracterizar uma síndrome anticolinérgica ou colinérgica, dependendo do neurotransmissor predominante. Dessa forma, na anamnese do paciente intoxicado, é importante a realização de um diagnóstico sindrômico (FORTALEZA, 2017).

De acordo com as informações do Ministério da Saúde do Brasil (2019), crianças e idosos constituem os grupos mais suscetíveis ao envenenamento sistêmico grave o que está de acordo com Carmo *et al.* (2019), cujo estudo constatou que a gravidade do escorpionismo está associada à faixa etária de 0 a 9 anos, de 10 a 19 anos e 60 anos ou mais.

As manifestações graves ocorrem em aproximadamente 30% das vítimas e surgem, geralmente, na primeira hora após a picada. Alterações cardiológicas, choque e edema pulmonar são as principais causas do óbito pela picada do *T. serrulatus* (CUPO, 2015).

Nos casos de maior gravidade, o diagnóstico precoce, o tempo decorrido entre a picada e a administração do soro e a manutenção das funções vitais são fatores que interferem na evolução (BRASIL, 2001; CARMO *et al.*, 2017). Desse modo, crianças picadas por *T. serrulatus*, ao apresentar os primeiros sinais e sintomas de envenenamento sistêmico, devem receber o soro específico o mais rapidamente possível, bem como cuidados para manutenção das funções vitais (BRASIL, 2019).

O diagnóstico do acidente escorpiônico é clínico-epidemiológico, não existindo exame laboratorial de rotina para confirmação do tipo de veneno circulante. A presença de manifestações sistêmicas graves impõe a suspeita do diagnóstico de escorpionismo, mesmo na ausência de história de picada ou identificação do animal (BRASIL, 2019). Embora não exista exame laboratorial para confirmação diagnóstica, as vítimas de escorpionismo com manifestações sistêmicas podem ter alterações laboratoriais, radiológicas e no eletrocardiograma. Dessa forma, exames complementares podem ser úteis para identificar a gravidade e acompanhar a evolução do quadro clínico (BRASIL, 2001; 2019).

## 3.2. TRATAMENTO

O manejo de pacientes vítimas de acidentes com escorpiões consiste em evitar que a toxina se mantenha ativa, aliviar a dor e combater os sintomas específicos causados pela toxina. Assim, o plano terapêutico divide-se em tratamento sintomático e específico, e manutenção das funções vitais (BRASIL, 2001; CUPO, 2015).

O tratamento sintomático inicial consiste no alívio da dor através da administração de dipirona na dose de 10 mg/kg de peso a cada seis horas, por via oral ou parenteral, e compressa local quente. Nos casos de dor refratária, pode-se realizar bloqueio anestésico local com infiltração de lidocaína a 2% sem vasoconstritor (3 a 4 ml para adultos; 1 a 2 ml para crianças) no local da picada, podendo-se repetir até três vezes em intervalos de 1h/h entre as aplicações. Os distúrbios hidroeletrolíticos e acidobásicos devem ser tratados de acordo com as particularidades de cada caso, entretanto, geralmente, são resolvidos espontaneamente após o tratamento específico (BRASIL, 2001; PUCCA et al., 2015; FORTALEZA, 2017).

O tratamento específico consiste no uso do soro antiescorpiônico (SAEEs) ou antiaracnídico (SAAr), sendo indicado aos casos moderados e graves de escorpionismo. A soroterapia específica deve ser administrada o mais precocemente possível, por via intravenosa e em dose adequada, sendo a mesma para crianças e adultos. Além disso, 15 minutos antes, administra-se anti-histamínico para prevenir reações de hipersensibilidade (BRASIL, 2001; FORTALEZA, 2017).

Assim, aplica-se soro antiescorpiônico ou antiaracnídico na dose de 2 a 6 ampolas EV puro, gota a gota (em bureta), após 15 min do uso de 50 mg de prometazina (anti-histamínico), no adulto, e 0,5 mg/kg, na criança I.M. Após a administração da soroterapia específica, o veneno circulante é neutralizado, impedindo o agravamento das manifestações clínicas, e melhorando a dor local e os vômitos rapidamente (BRASIL, 2001; FORTALEZA, 2017).

Em casos moderados, o uso de soroterapia específica é priorizado em menores de 7 anos, pois estes pacientes se enquadram no grupo de risco para evolução com um pior prognóstico. Para acidentes moderados em pacientes com mais de 7 anos, a terapia específica estará indicada somente se as manifestações sistêmicas persistirem após o tratamento sintomático (CUPO, CUSTODIO, 2017).

É importante ressaltar que todo paciente que receber soro heterólogo deve ser internado e observado por 24 a 48 horas, objetivando o diagnóstico e tratamento precoces das complicações. Em casos de picada de escorpião não peçonhento, deve-se apenas tranquilizar o paciente e liberá-lo para casa após o mínimo de 6h de observação (BRASIL, 2001; FORTALEZA, 2017).

Quadro 2 – Classificação dos acidentes escorpiônicos quanto à gravidade, manifestações clínicas e tratamento sintomático e específico.

Classificação	Manifestações clínicas	Manejo Clínico
<b>Leve</b>	Dor e parestesia locais	Observação clínica por, no mínimo, 6h; analgésico e compressa local quente e/ou bloqueio anestésico local
<b>Moderado</b>	Dor local intensa associada a uma ou mais manifestações discretas, como náuseas, vômitos, sudorese, sialorreia, agitação, taquipneia e taquicardia	SAEEs ou SAAr* 2 a 3 ampolas IV; internação analgésico e compressa local quente e/ou bloqueio anestésico local
<b>Grave</b>	Presença de uma ou mais das seguintes manifestações: vômitos profusos e incoercíveis, sudorese profusa, sialorreia intensa, prostração, convulsão, coma, bradicardia, insuficiência cardíaca, edema pulmonar agudo e choque	SAEEs ou SAAr* 4 a 6 ampolas IV; internação com monitorização contínua; cuidados de Centro de Terapia Intensiva (CTI); analgésico e compressa local quente e/ou bloqueio anestésico local

\*SAEEs = soro antiescorpiônico/SAAr = soro antiracnídico.

Fonte: Brasil, 2016.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a maioria das picadas de escorpião não represente risco à vida das vítimas, a picada da espécie *Tityus serrulatus* pode levar a manifestações clínicas graves, especialmente nos extremos de idade. Dessa forma, é fundamental que os profissionais da área da saúde saibam identificar os sinais e sintomas que indicam a severidade do envenenamento, assim como o protocolo terapêutico adequado.

## REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. **Manual de diagnóstico e tratamento de acidentes por animais peçonhentos**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. **Guia de Vigilância em Saúde:** volume único [recurso eletrônico]. 3a. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. **Nota Informativa Nº 25, de 2016-GDT/DEVIT/SVS/MS** [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BUCARETCHI, Fabio *et al.* Clinical consequences of *Tityus Bahiensis* and *Tityus Serrulatus* scorpion stings in the region of Campinas, southeastern Brazil. **Toxicon**, v. 89, p. 17-25, 8 July 2014.

CARMO, Érica Assunção *et al.* Fatores associados à gravidade do envenenamento por escorpiões. **Texto Contexto Enferm**, v. 28, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0561>. Acesso em: 17 de abril de 2020.

CUPO, Palmira; AZEVEDO-MARQUES, Marina M. de; HERING, Sylvia Evelyn. Acidentes por animais peçonhentos. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, n. 2/4, p. 490-497, 30 dez. 2003.

CUPO, Palmira. Clinical update on scorpion envenoming. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 48, n. 6, p. 642-649, Dec. 2015. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0037-86822015000600642&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822015000600642&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 17 de abril de 2020.

CULPO, Palmira; CUSTODIO, Viviane Imaculada do Carmo. Acidente escorpiônico na sala de urgência [recurso eletrônico]. **Rev. QualidadeHC**, Ribeirão Preto, 24 jul. 2017. Disponível em: <<https://www.hcrp.usp.br/revistaqualidade/uploads/Artigos/157/157.pdf>>.

CHIPPAUX, Jean-Philippe. Emerging options for the management of scorpion stings. **Drug design, development and therapy**, v. 6, p. 165–173, 2012.

FORTALEZA. Instituto Dr. José Frota. **Intoxicações agudas:** guia prático para o tratamento. Fortaleza: Soneto Editora, 2017.

MONTEIRO, W. M., *et al.* Perspectives and recommendations towards evidence-based health care for scorpion sting envenoming in the Brazilian Amazon: a comprehensive review. **Toxicon**, v.169, p. 68-80, nov. 2019.

PUCCA, Manuela Berto *et al.* *Tityus serrulatus* venom: a lethal cocktail. **Toxicon**, v. 108, p. 272-284, 15 Dec. 2015.

TUURI, Rachel E. REYNOLDS, Sally. Scorpion envenomation and antivenom therapy. **Pediatr Emerg Care**, v. 27, p. 667-675, 2011.

# CAPÍTULO XIV

## INTERAÇÃO FÁMACO-NUTRIENTE: UMA ANÁLISE TOXICOLÓGICA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-14

Lucas Silva Mantovanelli <sup>1</sup>

Riole Leite da Silva <sup>2</sup>

Bárbara Ellen Lima Raposo Vilas Boas <sup>3</sup>

Laisa Maria Lessa Previdi <sup>4</sup>

Vera Lúcia Soares de Freitas <sup>5</sup>

Daniela Louveira <sup>6</sup>

Jean Bastianello de Aguiar <sup>7</sup>

<sup>1</sup> Graduado em Farmácia Generalista. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

<sup>2</sup> Graduado em Farmácia Generalista. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

<sup>3</sup> Graduada em Farmácia Generalista. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

<sup>4</sup> Graduada em Farmácia Generalista. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

<sup>5</sup> Graduada em Farmácia Generalista. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

<sup>6</sup> Graduada em Farmácia e Bioquímica. Universidade Paulista – UNIP

<sup>7</sup> Graduado em Farmácia Generalista. Centro Universitário do Espírito Santo - UNESC

### RESUMO

Interação fármaco-nutriente é a ação originada pelo uso concomitante de um alimento e de um medicamento, podendo ocasionar biotransformação dos componentes químicos fazendo com que o efeito farmacológico esperado não ocorra de maneira satisfatória. A toxicologia é a ciência multidisciplinar que estuda as alterações fisiológicas causadas por substância química. Esta pesquisa tem por objetivo retratar os efeitos toxicológicos advindos da interação fármaco-nutriente, bem como entender a fisiologia decorrente desta ação. Foi realizada uma análise descritiva e qualitativa da literatura acadêmica utilizando periódicos digitais, dentre eles a *Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline)* e *SCIELO*. Como critérios de inclusão, foram selecionados os artigos que tratavam do tema escolhido e postados entre os anos 2017 e 2021. O percurso realizado pelos fármacos no organismo pode ser entendido através de três importantes fases, são elas: biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica, as interações entre fármacos e nutrientes podem interferir na biodisponibilidade, na ação e na toxicidade de um ou ambos, elas são classificadas em cinco tipos, são elas: interações físico-químicas; Interações que afetam a absorção do fármaco; Interações que afetam a biodisponibilidade após a absorção; Interações que afetam a disponibilidade sistêmica ou fisiológica; Interações que afetam a eliminação dos fármacos. Esse estudo buscou relatar a importância do uso racional de medicamentos, bem como despertar o interesse do leitor quanto a maneira correta de utilização de fármacos. Foi possível conhecer os meios que ocorrem a interação fármaco-nutriente e suas interferências na fisiologia humana.

**Palavras-chave:** Farmacologia Clínica. Fenômenos Toxicológicos. Interação Alimento-droga.

## 1. INTRODUÇÃO

De acordo com o Ministério da Saúde (MS) através da portaria 3.916, de 30 de outubro de 1998, entende-se por fármacos a substância química que é o princípio ativo dos medicamentos. Nutrientes são substâncias encontradas nos alimentos que desempenham funções de acordo com suas especificidades para manter o bom funcionamento fisiológico que conhecemos como nutrição.

Interação fármaco-nutriente pode ser entendida como a ação produzida mediante o consumo de um alimento associado à ingestão de um medicamento, que pode ocasionar alterações na resposta farmacológica ou até mesmo bioconversão não esperada dos elementos químicos envolvidos.

A toxicologia é uma ciência multidisciplinar tendo por objetivo estudar as alterações nas funções fisiológicas, ou seja, os efeitos nocivos causados por substâncias químicas nos organismos vivos.

Esta pesquisa tem por objetivo retratar os efeitos toxicológicos advindos da interação fármaco-nutriente, bem como entender a fisiologia decorrente desta ação.

O presente conteúdo procura propor a importância do uso racional de medicamentos, bem como despertar o interesse do leitor quanto a maneira correta de utilização de fármacos.

Como método de pesquisa, foi realizada uma análise descritiva e qualitativa da literatura acadêmica utilizando periódicos digitais, dentre eles a *Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline)* e *SCIELO* através dos descritores: Farmacologia Clínica; Fenômenos Toxicológicos e Interação Alimento-droga. Como critérios de inclusão, foram selecionados os artigos que tratavam do tema escolhido e postados entre os anos 2017 e 2021.

## 2. ABSORÇÃO E METABOLISMO DOS FÁRMACOS/NUTRIENTES

A grande parte dos fármacos administrados via oral são absorvidos através de transporte passivo, ou seja, passam de maneira espontânea pela região lipídica da membrana plasmática por serem lipossolúveis (AGUIAR et al., 2017, p. 17). Os nutrientes por sua vez, são absorvidos através do transporte ativo, onde o transporte de

substâncias ocorre do local de menor para o de maior concentração exigindo gasto de energia (SANTOS, 2018, p. 7).

Ao administrar um fármaco por via oral, a absorção gastrointestinal e sua biodisponibilidade que pode ser definida como a concentração do fármaco na corrente sanguínea à ação terapêutica, dependerá de vários fatores, como função hepática, idade, pH, flora intestinal e ingestão de alimentos (AGUIAR et al., 2017, p. 19).

O percurso realizado pelos fármacos no organismo pode ser entendido através de três importantes fases, são elas: biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica (CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020, p. 32).

## 2.1. FASE BIOFARMACÊUTICA

Nesta fase (Figura 1), estão envolvidos os processos que passa o medicamento desde sua administração, incluindo sua libertação e dissolução, deixando o fármaco à disposição para absorção (FLORES, 2019, p. 11). Porém, as propriedades químicas, físicas, a superfície da molécula, excipientes utilizados e tipo de forma farmacêutica (suspensão, comprimidos ou grânulos) são alguns fatores que podem influenciar a biodisponibilidade do fármaco, que consequentemente interfere no tempo e quantidade a ser absorvida (CECHINEL FILHO; ZANCHETT, 2020, p. 32).

Figura 1 – Esquema representativo da fase biofarmacêutica

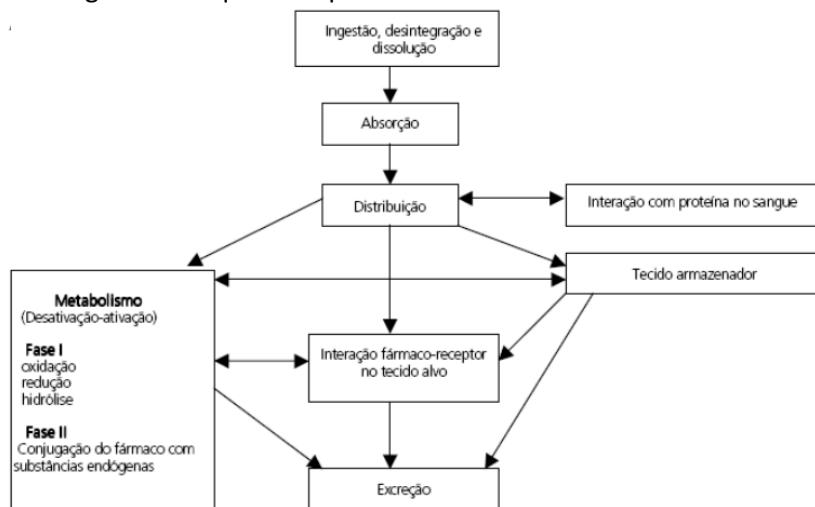


Fonte: (OMS, 2018).

## 2.2. FASE FARMACOCINÉTICA

É nesta fase que o organismo se interage com o fármaco, esta fase estuda o processo de absorção, distribuição, metabolização e excreção (Figura 2). São os medicamentos orais é na absorção que se verifica as interações mais significativas (SANTOS, 2019, p. 21).

Figura 1 – Esquema representativo da fase biofarmacêutica



Fonte: RODRIGUES, 2009.

A absorção dos fármacos depende dos alimentos, ou ao menos de um de seus componentes, os nutrientes, seja na velocidade de ação ou quantidade do fármaco a ser absorvido. A influência destes nutrientes poderá ser de natureza fisiológica, que origina aumento dos movimentos intestinais ou esvaziamento gástrico (RODRIGUES, 2009, p. 14).

## 2.3. FASE FARMACODINÂMICA

É na farmacodinâmica que ocorre a interação do fármaco com o receptor, o resultado desta comunicação produz o efeito terapêutico, no qual a resposta dependerá de vários fatores, o que pode variável. Quando o efeito do fármaco em seu local de ação é interrompido pela presença de nutrientes advindo de alimentos faz com que as interações farmacodinâmicas aconteçam por menos frequência (CARVALHO, 2019, p. 17).

### 3. INTERAÇÃO FÁRMACO-NUTRIENTE

De acordo com Dantas et al (2018, p.25), as interações entre fármacos e nutrientes podem interferir na biodisponibilidade, na ação e na toxicidade de um ou ambos, elas são classificadas em cinco tipos, são elas: interações físico-químicas; Interações que afetam a absorção do fármaco; Interações que afetam a biodisponibilidade após a absorção; Interações que afetam a disponibilidade sistêmica ou fisiológica; Interações que afetam a eliminação dos fármacos.

#### 3.1. INTERAÇÕES FÍSICO-QUÍMICAS

São interações que utilizam os fatores físico-químicos como responsáveis pela formação de quelatos entre fármacos e alimentos. Em fármacos imutáveis à um pH abaixo de 3,5 ou acima de 10, e se utiliza recomposição de nutrientes através de uma dieta enteral têm-se grande risco de precipitação e, por consequência, obstruir a sonda (DANTAS et al., 2018, p. 27).

Como exemplos desse tipo de interação, podemos citar a fluoxetina solução, haloperidol gotas, N-acetilcisteína e cefixima suspensão, para impedir a interação, estes fármacos devem ser administrados duas horas após a ingestão de alimentos ou uma hora antes. Ainda, segundo este autor, os antagonistas do tipo 1 receptores da angiotensina 2 têm a absorção diminuída quando ingeridos concomitantemente com alimentos (LOPES et al., 2018, p. 143).

#### 3.2. INTERAÇÕES QUE AFETAM A ABSORÇÃO DO FÁRMACO

Neste tipo de interação, o agente interferente que pode ser tanto o fármaco quanto o nutriente podem modificar as ações das enzimas ou algum mecanismo de transporte responsável pela metabolização ou absorção de um deles, ocasionando o aumento ou redução da biodisponibilidade. Como resultado, pode ocasionar alteração do pH gástrico, dissolução de formas sólidas de medicamentos, ou interferência no trânsito biliar (KAMPA, 2020 et al., p. 14).

Como exemplo, citamos o captopril, sua biodisponibilidade pode reduzir em 50% caso haja o insumo de nutrientes junto com sua administração, isso acontece porque o fármaco compete pelo mesmo transporte que os nutrientes.

### 3.3. INTERAÇÕES QUE AFETAM A BIODISPONIBILIDADE APÓS A ABSORÇÃO

Esta interação envolve interferências na distribuição celular, no transporte sistêmico e na metabolização, na travessia de fármacos e nutrientes mediante à membrana tecidual da parede intestinal e hepática (LOPES, 2010). Como exemplo, o chá de hipericão, carnes grelhadas e couve com o sumo de laranja, causam toxicidade hepática, porém, os mecanismos envolvidos continuam desconhecidos.

### 3.4. INTERAÇÕES QUE AFETAM A DISPONIBILIDADE SISTÊMICA OU FISIOLÓGICA

Segundo Novais (2018, p. 14), essa interação acontece apenas através da interação do fármaco com o nutriente, exemplo deste tipo de interação é a varfarina quando administrada com alimentos ricos em potássio, como os vegetais verdes que inclui o brócolis, couve, espinafre, rúcula, dentre outros, bem como alimentos ricos em gordura animal, como derivados do leite, fazem com que a ação terapêutica da varfarina seja diminuída de maneira extrema.

### 3.5. INTERAÇÕES QUE AFETAM A ELIMINAÇÃO DOS FÁRMACOS

Essas interações envolvem efeitos antagonistas ou disfunção entero-hepática ou da alteração de eliminação realizada pelo rim.

Alimentos sujeitos à alterar o pH da urina como o leite, cítricos e vegetais no sentido de alcalinizar, ou carnes vermelhas, queijo e ovos no sentido de acidificar são capazes de aumentar o período em que o fármaco normalmente levaria para ser eliminado, o que causa menor efeito terapêutico e maior toxicidade (NOVAIS, 2018, p. 23).

De acordo com a *Drugs and Therapy Perspective*, (1997), são vários os mecanismos pelos quais podem ocorrer interações entre nutrientes e fármacos, entre eles:

Criação de uma barreira mecânica provocando a não absorção do fármaco; Formação de quelatos entre fármacos e nutrientes; Alteração da velocidade de dissolução do fármaco; Alteração da velocidade de esvaziamento gástrico; Aumento da motilidade intestinal; Aumento do fluxo de sangue para o fígado; Aumento da secreção de bilius, ácidos e enzimas de metabolização; Inibição

do metabolismo do fármaco; Competição com os mesmos sistemas de transporte.

A tabela 1 á seguir expõe exemplos e efeitos de possíveis efeitos fisiológicos advindos da interação fármaco-nutriente (LOPES, 2010, p. 5).

Tabela 1 – Interações entre alimentos e nutrientes

Fármacos	Alimentos/nutrientes	Mecanismos/efeitos
Amilorida	Cálcio (leite e queijo)	Redução da absorção de cálcio (Ca)
Captopril	Alimentos em geral	Diminui a absorção do fármaco
Carvedilol	Alimentos em geral	Administrar com alimentos diminui a hipertensão ortostática
Digoxina	Cenoura (fibras)	Diminui a absorção do fármaco
Nifedipino	Alimentos em geral	Aumenta a biodisponibilidade do fármaco
Propanolol	Leite (proteínas)	Aumenta a biodisponibilidade do fármaco
Ácido Acetilsalicílico	Suco de maracujá (vitamina C) e alface (vitamina K)	Reduz a absorção das vitaminas
Diclofenaco	Alimentos em geral	Diminui o risco de lesão no TGI
Paracetamol	Cenoura e alface (fibras)	Diminui a absorção do fármaco
Espironolactona	Leite e carne (potássio)	Retém potássio (K)
Furosemida	Abóbora, arroz, cenoura, carne (Sódio)	Reduz sódio (Na)
Hidroclorotiazida	Queijo, ovo frito e carne	Aumenta a absorção do fármaco e depleta sódio
Hidróxido de Alumínio	Carne e feijão (Ferro)	Reduz a absorção de Ferro (Fe)
Omeprazol	Frango e leite (vitamina B12)	Reduz a absorção da vitamina B12

Fármacos	Alimentos/nutrientes	Mecanismos/efeitos
Óleo Mineral	Abóbora (vitamina A) e salada de verduras (vitamina K)	Reduz a absorção das vitaminas A e K

Fonte: Adaptado. (LOPES, 2010)

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo buscou relatar a importância do uso racional de medicamentos, bem como despertar o interesse do leitor quanto a maneira correta de utilização de fármacos. Foi possível conhecer os meios que ocorrem a interação fármaco-nutriente e suas interferências na fisiologia humana.

A pesquisa constatou que são diversos os fármacos e nutrientes que interagem de maneira tóxica entre si e a importância de se atentar quanto à essas interações.

Por fim, conclui-se com a presente pesquisa que cada fármaco e cada alimento exigem atenção especial para que o tratamento de determinada infecção ou condição seja bem-sucedida.

## REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Valdiênia Mendes et al. **Estudo sobre a interação fármaco-nutriente nos pacientes idosos do Hospital Universitário Alcides Carneiro em Campina Grande-PB.** 2017.
- CARVALHO, Francisco Pedroso Soares Viegas de. **Medicamentos biológicos e biossimilares pela perspectiva da indústria farmacêutica e do doente.** 2019. Tese de Doutorado.
- CECHINEL FILHO, Valdir; ZANCHETT, Camile Cecconi Cechinel. **Fitoterapia Avançada: Uma Abordagem Química, Biológica e Nutricional.** Artmed Editora, 2020.
- DANTAS, Nathalia Mayara Figueiredo et al. **Principais interações fármaco-nutriente envolvendo antimicrobianos e antiparasitários.** Revista de Biotecnologia & Ciência, v. 7, n. 1, p. 24-33, 2018.
- FLORES, Taiana Desiderati Costa et al. **Emprego da tecnologia de uso único (single-use) na produção de biofármacos.** 2019.
- KAMPA, Jéssica Cristine Cavichioli et al. **Pacientes sob terapia nutricional enteral e prevalência de interações fármaco-nutrientes no ambiente**

**hospitalar.** Research, Society and Development, v. 9, n. 3, p. e162932680-e162932680, 2020.

LOPES, Cláudiane Teixeira et al. **Efeitos do fármaco na ingestão alimentar e no estado nutricional: terapia enteral e fármacos.** ANAIS SIMPAC, v. 9, n. 1, 2018.

LOPES, Everton Moraes; CARVALHO, Rumão Batista Nunes de; FREITAS, Rivelilson Mendes de. **Análise das possíveis interações entre medicamentos e alimento/nutrientes em pacientes hospitalizados.** Einstein (São Paulo), v. 8, p. 298-302, 2010.

NOVAIS, Andrielle Fonseca. **Identificação das potenciais interações medicamentosas em pacientes de uma instituição de longa permanência para idosos no recôncavo baiano.** 2018.

RODRIGUES, Artur Eládio Sampaio. **Importância do conhecimento das interacções fármaco-nutrientes.** 2009. Trabalho de Conclusão de Curso.

SANTOS, Ariane Silva. **Interação fármaco-nutriente: uma revisão sistemática.** 2018.



# CAPÍTULO XV

## A IMPORTÂNCIA DO ARMAZENAMENTO HERMÉTICO COMO MÉTODO DE CONSERVAÇÃO EM CEREAIS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-15

Eliane de Oliveira Alves<sup>1</sup>

Thainã Aparecida Jesus Rodrigues de Lima<sup>1</sup>

Jayanna de Barros Silva<sup>1</sup>

Raiane Vieira Chaves<sup>2</sup>

Adriana Crispim de Freitas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Engenharia de Alimentos. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

<sup>2</sup> Mestranda em Engenharia Química. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química– UFS

<sup>3</sup> Professora Adjunta do Departamento de Engenharia de Alimentos. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

### RESUMO

Cereais são fontes de energia e estão presentes na alimentação da população mundial, devido a sua facilidade de manutenção e conservação. No entanto, o armazenamento inadequado pode comprometer a qualidade do produto, entre eles, o surgimento de fungos, que produzem metabólitos tóxicos secundários, conhecidos como micotoxinas. O armazenamento adequado de cereais pode prevenir contra contaminação, perda do produto e econômica. Dentre os métodos de armazenamento utilizados, o hermético é conhecido por ser uma tecnologia segura, independente do seu modelo ou tipo. O presente trabalho é uma revisão bibliográfica que teve como objetivo avaliar os aspectos gerais do mecanismo de proteção em cereais referente à contaminação das micotoxinas e comparar os efeitos do armazenamento hermético e não hermético. Para o desenvolvimento do trabalho foi realizada uma revisão a partir da busca no periódico Capes em base de dados Scopus no período entre 2010 a 2020. Diversas comparações entre embalagens tradicionais e herméticas em diferentes cereais foram encontradas. No entanto, a embalagem hermética apresentou ser um método de conservação seguro de longo tempo contra micotoxinas específicas. Em relação ao cereal milho a embalagem hermética apresentou eficácia, porém em relação ao armazenamento desenvolveu odor indesejável com umidade inadequada. A técnica de armazenamento hermético pode ser utilizada em combinação com outros métodos para potencializar a conservação e qualidade do produto, porém, devem ser investigadas as variáveis envolvidas no processo, a fim de promover estocagem longa e segura para os cereais.

**Palavras-chave:** Micotoxinas. Método de armazenamento. Hermético.



## 1. INTRODUÇÃO

Cereais fazem parte da rotina diária da população em todo o mundo. Antes de serem consumidos, os grãos passam por diferentes fases, de operações de pré e pós-colheita, e passam por obstáculos que acometem a qualidade final dos grãos. Historicamente egípcios e chineses relatam os efeitos nocivos causados pela infecção fúngica em grãos deteriorados (MOHAPATRA *et al.*, 2017). Consequentemente, o armazenamento inadequado de cereais causado por contaminação de micotoxinas tanto no pré-colheita ou pós-colheita podem refletir negativamente a saúde humana e no comércio. O tipo de toxina e o quadro de saúde do consumidor de produtos contaminados são fatores que podem levar a diferentes doenças, principalmente carcinogenicidade ou até mesmo a morte súbita (MATUMBA *et al.*, 2021).

Segundo Junior *et al.* (2014), no Brasil, a armazenagem tradicional é de forma granel, ou seja, não hermética e caracterizada pela dispensa do uso de sacos, silos, armazéns graneleiros de concreto ou metálico para o depósito de grãos, dotado ou não de sistemas de aereração forçada, resultando a necessidade do uso de produtos químicos bem como os riscos de intoxicação dos trabalhadores ao manuseio dos cereais.

As perdas pós-colheita são responsáveis por perdas físicas e de qualidade diretas que reduzem o valor econômico de uma mercadoria e, em casos graves, podem torná-la inadequada para o consumo humano (KUMAR E KALITA, 2017). Para evitar perdas, os grãos são submetidos por vários estágios como secagem, colheita, transporte e principalmente armazenamento, durante os quais manuseio inadequado e combinação de fatores abióticos e bióticos podem acarretar perdas de grãos (ODJO *et al.*, 2020).

Com isso a tecnologia hermética está obtendo popularidade como uma opção segura (ALEMAYEHU *et al.*, 2020). Segundo Odjo *et al.* (2020), para pequenos proprietários existem diferentes tipos de recipientes hermeticamente fechados, como silos de metal ou sacos de plástico desenvolvidos, que garantem a segurança dos grãos sem o uso de pesticidas, mantendo os grãos com teor de umidade de armazenamento adequado e seguro. A tecnologia de armazenamento hermético atua como meio de controle de pragas pós-colheita, na qual, funciona como uma barreira que impossibilita as trocas de oxigênio e umidade entre o ambiente e interior dos grãos armazenados, assim evitando ataque de micotoxinas e crescimento de insetos (ODJO *et al.*, 2020).

Apesar das dificuldades existentes para manter os cereais com qualidade e seguro para o consumidor final, a tecnologia de armazenamento hermético foi propagada principalmente na África Subsaariana (incluindo o Quênia), com intuito de diminuir perdas de grãos para os agricultores e evitar prejuízo econômico. Os autores Baributsa e Njoroge (2020) avaliaram adesão dos agricultores ao uso dessa tecnologia. Os resultados obtidos foram um aumento de 37,5% do uso das sacolas herméticas em relação aos anos de 2015 para 2017,

sendo um dos motivos dessa aceitação o controle de pragas.

Ainda que os insetos sejam uma das causas de perdas de armazenamento de grãos entre os agricultores, a secagem inadequada de grãos, consequentemente resultará no aparecimento de fungos e ocorrência de micotoxinas principalmente crescimento de espécies de *Aspergillus* e o acúmulo de aflotoxina no período de armazenamento. Por esse motivo existem vários testes sobre o armazenamento hermético para proteção de grãos em diferentes condições e temperatura (Lane e Woloshuk, 2017).

A embalagem hermética funciona no princípio de uma atmosfera modificada na qual ao nível de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) aumenta e o nível de oxigênio ( $\text{O}_2$ ) diminui, resultando em um ambiente com condições anaeróbicas, impedindo assim o desenvolvimento e crescimento de fungos, pragas, insetos e micotoxinas. Impedindo que os grãos se deteriorizam e ocorrem perdas tanto quantitativas como qualitativas (SULEIMAN *et al*, 2018).

Na literatura existem diferentes estudos que comprovam a eficácia da tecnologia hermética. Williams, Baributsa e Woloshu (2014), utilizaram o armazenamento hermético contra pragas, insetos e micotoxinas em diferentes grãos, como, feijão nhemba, sorgo, milho, trigo, feijão e amendoim comum.

Neste sentido, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica de artigos publicados na base de dados *Scopus* sobre a importância da utilização de embalagem hermética na inibição da formação de micotoxinas em cereais durante a estocagem.

## 2. METODOLOGIA

A presente pesquisa se caracteriza como bibliográfica, por ser realizada a partir de material já elaborado e publicado (Gil, 2002). A pesquisa foi delimitada especificamente por artigos científicos que debatam a presença de micotoxina em alimentos com destaque em cereais, considerando um dos mecanismos de proteção o armazenamento hermético etradicional. Dentre os critérios de inclusão utilizados foram trabalhos publicados na base de dados *Scopus* referentes aos últimos 10 anos de publicação (entre 2010 a 2020), estar disponibilizado na íntegra. As palavras-chaves utilizadas como estratégia de obtenção de dados foram: Mycotoxin, Storage Method e Hermetic, existentes de forma simultânea. Após a aplicação dos critérios de inclusão 10 artigos foram selecionados para compor a amostrado estudo.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Embalagem hermética é uma grande aliada na proteção de diferentes tipos de cereais e inibição de distintos tipos de micotoxinas. Na pesquisa foram encontradas diversas comparações com a utilização das embalagens tradicionais em relação à embalagem hermética para diferentes cereais.

Alemayehu *et al*, (2020) pesquisaram a proteção de grãos-de-bicos utilizando duas embalagens herméticas: sacos Purdue Improved Crop Storage (PICS) e sacos Super Grain Pro(SGP) em comparação com sacos de polipropileno (PP) e caixas de metal, no período de seis meses. Ambos os sacos herméticos permitiram maior controle de micotoxinas, além de conservar a germinação no período de seis meses em estoque. Já as embalagens não herméticas apresentaram altos níveis de micotoxinas e não previniram a germinação dos grãos-de-bicos.

Alvarez *et al*, (2019) avaliaram as amostras de ingrediente para ração animal, armazenadas em embalagem hermética e não hermética em condição aeróbia, durante um período de 60 dias com amostras armazenadas em ambiente hermético e 20 dias para não hermético. A embalagem hermética além de apresentar a ausência de perdas nutricionais, resultou em uma menor concentração de micotoxinas nas amostras, encontrada a embalagem não hermética em 5 dias os bolores teve um aumento significativo das variáveis avaliadas.

García-Lara *et al*, (2013) analizaram a colheita de grãos de trigo, feijão-caupi e milho em saco herméticamente portátil, SuperGrain bags™ (SGBs) contra o ataque dos insetos *Prostephanus truncatus*, *Rhyzopertha dominica* e *Callosobruchus maculatus*, durante seis semanas. Na quarta semana da pesquisa foram observados 100 % mortalidade dos insetos que se apresentavam no interior do saco, sendo este sem a presença de oxigenio. Podendo influenciar indiretamente na diminuição de aflotoxinas e outras micotoxina provavelmente presente nos grãos contaminados.

O autor Baoua *et al*, (2012) fez um experimento estudando a eficácia de três bolsas hermética naturalmente infestado de insetos e não tratadas, sendo que duas bolsas novas sendo que uma de 50 kg e outra de 100 kg ambas novas e mais uma de 50 kg essa já usada. Todas com tecnologia de triplo ensacamento para proteger o grão de feijão-caupi pós-colheita, atuando como barreiras de oxigênio e resistência mecânica, conhecidas como sacolas Purdue Improved Cowpea Storage (PICS). O resultado obtido foi que houve uma diminuição dos números tanto dos insetos adultos como as larvas nos três sacos. O que viabiliza essa embalagem é a redução de perdas de grãos e ausência de pesticidas, além de auxiliar no aumento de renda dos agricultores.

O cereal milho está presente em maior parte das pesquisas relacionadas e estando entre as principais culturas de cereais do mundo (SULEIMAN *et al*, 2018), por isso, merece destaque em estudos relacionados as micotoxinas. O milho estar expostos aos fatores abióticos e bióticos, que podem influenciar na qualidade durante o seu armazenamento.

Suleiman *et al*, (2018) armazenaram as amostras de milho em embalagem hermética com gorgulhos (HW) e hermético sem gorgulhos (HNW) e realizaram uma comparação com as não herméticas com gorgulhos (NHW) e não hermético sem gorgulhos (NHNW) no período de 30 dias e 60 dias. A variável de umidade influenciou na qualidade dos grãos armazenados em embalagem herméticas e não herméticas. Grão de milho armazenados com 14 % umidade independente da embalagem permite a manter a qualidade dos grãos com aspecto original, com baixo crescimento de mofos em relação aos períodos analisados.

Seguindo a mesma temática Fusseini *et al*, (2016) utilizaram amostras de grãos de milho armazenados com combinação diferentes temperaturas (16, 30 e 38° C) e tecnologias empregando bolsa hermética de múltiplas camadas (*saco hermético de*

*camada tripla*) de 5 kg e demais amostras em saco entrelaçado de polipropileno (não herméticos) durante de três meses. Foi observado que quanto maior é o teor de umidade, maior é a contaminação por aflotoxinas, apenas com 38 °C o nível de umidade caiu proporcionamente o registro de contaminação em sacos não herméticos. Em ambas as embalagens não previniram a contaminação por aflatoxinas, no entanto, foi possível limitar nível contaminação em grãos submetidos ao tratamento para obtenção de níveis seguro de umidade de estocagem.

Já utilizando silos herméticos no armazenamento de milho, como observado no estudo de Walker *et al* (2018) que empregaram dois silos herméticos, sendo um de material plástico e outro de metal, e três sacos herméticos (PICS, Grain Safe™ da GrainPro e Super Grain), comparando ao armazenamento atual de milho em polipropileno (PP), ou seja, sacos sob condições ambientais locais, durante um período de armazenamento de 6 meses. Constataram que as embalagens herméticas diminuiu a perda de peso, descoloração e infestação dos grãos de milho. Porém em todos os dispositivos herméticos quando é armazenado com grãos com umidade elevada desenvolveram odor distinto, exceto os grãos que foram armazenados em recipientes de polipropileno.

Estudos empregando recipientes com maior capacidade que podem simular o armazenamento em escala industrial também foram encontrados. Lane e Woloshuk (2017) utilizaram embalagem hermética com capacidades de 50 e 100 kg Purdue Improved Crop Storage (PICS) e compararam com sacos de tecido, no período de 66 dias. Perceberam que a embalagem hermética PICS impediu a migração de umidade externa no período de três meses e não houve aumento dos grãos de milhos infectados, resultado contrário aos obtidos com sacos de tecido, onde se observou o aumento da umidade, como também da presença de fungos nos grãos.

Apesar de diferentes tipos de combinações e métodos, utilizado em conjunto com as tecnologias do armazenamento hermético, é indispensável às técnicas de secagem de grãos como secagem solar, ar quente, infravermelha. Práticas inadequadas de armazenamento devem ser substituídas por alternativas viáveis para qualidade e segurança dos grãos assim diminuir a exposição às micotoxinas, fungos e insetos e desde modo proteger a saúde do consumidor (AYENI *et al*, 2021).

Contudo a técnica de armazenamento hermético pode ser utilizada em combinação com outros métodos que promovam a potencialização e garantia da qualidade dos grãos, proporcionando um *Self life* ao produto. Sendo capaz de inibir o crescimento de fungos que sintetizam micotoxinas como também inibir o crescimento de insetos ou pragas durante o período de estocagem dos grãos de cereais (TRACZ *et al*, 2017).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O método mais eficaz de se obter um produto fora de sua sazonalidade é o armazenamento, logo, o sistema de conservação é essencial para manter a qualidade do produto durante todo o período de estocagem dos grãos de cereais. Os resultados da revisão bibliográfica mostraram a importância do armazenamento hermético em diferentes cereais, assim, como os pontos favoráveis na sua utilização. No entanto, mais estudos são necessários para investigar o mecanismo desse método de armazenamento e a sua possível combinação com outras variáveis, de forma que possa garantir a segurança para o consumidor, manter o produto nos padrões de qualidade por um período de estocagem mais longo.

## REFERÊNCIAS

- ALEMAYEHU, S.; ABAY, F.; AYIMUT, K. M.; ASSEFA, D.; CHALA, A.; MAHROOF, R.; HARVEY, J.; SUBRAMANYAM, B.; **Evaluating different hermetic storage technologies to arrest mold growth, prevent mycotoxin accumulation and preserve germination quality of stored chickpea in Ethiopia.** Journal of Stored Products Research. 2020, v. 85, 101526. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2019.101526>;
- ALVAREZ, E.; CARDOSO, M.; DEPETRIS, G.; CASTELLARI, C.; CRISTOS, D.; MONTIEL, M.; D.; BARTOSIK, R.; **Storage of WDGS under hermetic and non-hermetic conditions: Effect on sensory properties, microorganisms, mycotoxins and nutritional value.** Journal of Stored Products Research. 2019, v. 80, p. 65-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2018.11.011>;
- AYENI, K. I.; ATANDA, O. O.; KRASKA, R.; EZEKIE, C. N.; **Present status and future perspectives of grain drying and storage practices as a means to reduce mycotoxin exposure in Nigeria.** Food Control. 2021, v. 126, 108074. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108074>;

- BAOUA, IB.; MARGAM, V.; AMADOU, L.; MURDOCK, L.L.; **Performance of triple bagging hermetic technology for postharvest storage of cowpea grain in Niger.** Journal of Stored Products Research. 2012, v. 51, p. 81-85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2012.07.003>;
- BARIBUTSA , D.; NJOROGE, A.W.; **The use and profitability of hermetic technologies for grainstorage among smallholder farmers in eastern Kenya.** Journal of Stored Products Research. 2020, v. 87,101618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jspr.2020.101618>;
- FUSSEINI, I.; TORKPO, S. K.; AFRED-NUAMAH, K.; **Assessment of levels of temperature conditions on the effectiveness of multiple-layer hermetic bag for bio-rational managementof aflatoxin in stored maize.** AIMS Agricultura e Alimentos. 2016, v. 1, ed. 3: 342-353. doi: 10.3934/agrfood.2016.3.342;
- GARCÍA-LARA, S.; ORTÍZ-ISLAS, S.; VILLERS, P.; **Portable hermetic storage bag resistant to *Prostephanus truncatus*, *Rhyzopertha dominica*, and *Callosobruchus maculatus*** Journal of Stored Products Research. 2013, v. 54, p. 23-25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2013.04.001>;
- GREGORI, R.; MERIGGI, P.; PIETRI, A.; FORMENTI, S.; BACCARINI, G.; BATTILANI, P.; **Dynamics of fungi and related mycotoxins during cereal storage in silo bags.** Food Control. 2013, v. 30, ed. 1, doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2012.06.033>;
- JUNIOR, A. T.; GUIMARÃES, L. E.; FILHO, E. F.; PONTE, B. E. M. D.; DIONELLO, R. G.; **Qualidade físico-química de grãos de milho armazenados em diferentes umidades em ambientes herméticos e não herméticos.** Revista Brasileira de Milho e Sorgo,2014, v.13, n.2, p. 174-186. doi: <https://doi.org/10.18512/1980-6477/rbms.v13n2p174-186>;
- KUMAR, D.; KALITA, P.; **Reducing post-harvest losses during grain crop storage to strengthen food security in developing countries.** Instituto ADM para a Prevenção de Perdas Pós-colheita da Universidade de Illinois em Urbana-Champaign, Urbana, IL 61801, EUA. Editor Acadêmico: Christopher J. Smith. Foods 2017, 6(1), 8. doi:<https://doi.org/10.3390/foods6010008>;
- LANE, B.; WOLOSHUK, C.; **Impact of storage environment on the efficacy of hermetic storagebags.** Journal of Stored Products Research. 2017, v. 72, p. 83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2017.03.008>;
- MATUMBA, L.; NAMAUMBO, S.; NGOMA, T.; MELEKE, N.; BOEVRE, M.; LOGRIECO A. F.; SAEGER, S.; **Five keys to the prevention and control of mycotoxins in grains: A proposal.** Segurança Alimentar Global,2021, v. 30, 100562. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2021.100562>;

MOHAPATRA, D.; KUMAR, S.; KOTWALIWALE, N.; SINGH, K. K.; **Critical factors responsible for fungi growth in stored food grains and non-Chemical approaches for their control.** Industrial Crops and Products. 2017, v. 108, p. 162-182. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.039>;

ODJO, S.; BURGUEÑO, J.; RIVERS, A.; VERHULS, N.; **Hermetic storage technologies reduce maize pest damage in smallholder farming systems in Mexico.** Journal of Stored Products Research. 2020, v. 88, 101664. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2020.101664>

SULEIMAN, R.; BERN, C. J.; BRUMM, T. J.; ROSENTRATER, K. A.; **Impact of moisture content and maize weevils on maize quality during hermetic and non-hermetic storage.** Journal of Stored Products Research. 2018, v. 78, p.1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2018.05.007>;

TRACZ, B. L.; BORDIN, K.; NAZARETH, T. M.; COSTA, L. B.; MACEDO, R. E. F.; MECA, G.; LUCIANO, F. B., (2017, de janeiro). **Assessment of allyl isothiocyanate as a fumigant to avoid mycotoxin production during corn storage.** LWT, 2017, v. 75, p.692-696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.10.030>;

WALKER, S.; JAIME, R.; KAGOT, V.; PROBST, C.; **Comparative effects of hermetic and traditional storage devices on maize grain: Mycotoxin development, insect infestation and grain quality.** Journal of Stored Products Research. 2018, v. 77, p. 34-44. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jspr.2018.02.002>.



# CAPÍTULO XVI

## CONSEQUÊNCIAS AGUDAS E CRÔNICAS DA INTOXICAÇÃO POR AFLATOXINAS

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-16

Lucas da Silva Moreira<sup>1</sup>

Larissa Ciarlini Varandas Sales<sup>1</sup>

Pedro Lucas Grangeiro de Sá Barreto Lima<sup>2</sup>

Isabella Martins Camelo<sup>3</sup>

Paulo Victor Avelino Monteiro<sup>3</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Acadêmico do curso de Medicina. Universidade Federal do Ceará – UFC

<sup>3</sup> Acadêmico(a) do curso de Enfermagem. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>4</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

As aflatoxinas são micotoxinas sintetizadas pela via metabólica secundária de fungos do gênero *Aspergillus spp.*, um contaminante comum de alimentos como milho, especiarias, arroz, nozes e farinha. A contaminação de alimentos e produtos alimentícios por aflatoxinas pode ter consequências graves tanto para a saúde humana quanto para a de animais. Este estudo teve como objetivo fazer um levantamento na literatura científica sobre as consequências agudas e crônicas da intoxicação por aflatoxinas em animais e humanos. Para isso, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS, *Web of Science* e Embase, por meio de descritores e palavras-chave apropriados ao tema, a partir da qual, 33 estudos foram selecionados para compor este estudo. Animais expostos a aflatoxinas apresentam diminuição no peso corporal, tendência a anorexia, dificuldade de digestão, imunossupressão grave. Em seres humanos, a exposição de aflatoxinas leva ao comprometimento da função hepática sendo, esta, constantemente associada ao desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, estando as aflatoxinas relacionadas ao início de aproximadamente 4% a 28% de todos os casos de hepatocarcinoma. A exposição à AFB1 também está associada ao desenvolvimento de tumores no sistema nervoso central e periférico. As consequências clínicas da intoxicação por aflatoxinas são similares entre animais e humanos, tratando-se, assim, de um problema mundial de saúde pública, e tendo como principais consequências a diminuição do peso corporal e o retardamento do crescimento, depressão do sistema imunológico, lesões internas em órgãos, especialmente fígado e rins, além de danos neurológicos e comportamentais.

**Palavras-chave:** Aflatoxinas. Intoxicação. Manifestações clínicas.



## 1. INTRODUÇÃO

As aflatoxinas (AF) são micotoxinas sintetizadas pela via metabólica secundária de fungos do gênero *Aspergillus spp.*, um contaminante comum de alimentos como milho, especiarias, arroz, nozes e farinha, sendo a contaminação de alimentos por aflatoxinas um problema de saúde mundial. Entre as micotoxinas, as aflatoxinas são o grupo de destaque, sendo a aflatoxina B1 (AFB1) considerada a mais tóxica e abundante (PERAICA et al., 1998; THOMAS, 2005; SINGH; CHUTURGOON, 2017; STOEV, 2015).

A contaminação de alimentos e produtos alimentícios com aflatoxinas pode ter consequências graves para a saúde humana e animal (MAKHLOUF, 2020). Os sinais clínicos causados por exposição a micotoxinas variam de mortalidade a crescimento lento e redução da eficiência reprodutiva (DOLL et al., 2003; GBORE, 2009). A aflatoxina B1, por exemplo, caracteriza-se por se acumular predominantemente em gônadas, fígado, rins, baço, timo, glândulas endócrinas, pulmão e cérebro (MARVAN et al., 1983).

A exposição às aflatoxinas é um problema de saúde pública global. Há várias décadas, a exposição às aflatoxinas tem sido considerada mais provável de ocorrer nos países em desenvolvimento, onde os processos de manuseio e armazenamento de alimentos são deficientes e onde as condições ambientais de altas temperaturas e umidade favorecem o crescimento de fungos (WHO, 1993). Nos países da África Subsaariana e do Sudeste Asiático, a exposição alimentar a micotoxinas é comum, estimando-se que a exposição às AFs está associada a aproximadamente 40% da carga de doenças nos países em desenvolvimento (WILLIAMS et al., 2004).

Tendo em vista o exposto, este estudo teve como objetivo fazer um levantamento na literatura científica sobre as consequências agudas e crônicas da intoxicação por aflatoxinas em animais e humanos.

## 2. METODOLOGIA

Com o fito da confecção deste capítulo, foi realizada uma pesquisa bibliográfica, a qual resultou em uma revisão narrativa de literatura de caráter descritivo e qualitativo. As fontes de pesquisa utilizadas foram as bases de dados de literatura científica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE); Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); *Web of Science* e Embase, acessadas,

respectivamente, via portal Pubmed, via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e via Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – pelo acesso CAFé (Comunidade Acadêmica Federada).

A busca dos artigos foi realizada a partir da utilização dos seguintes descritores obtidos no *Medical Subject Headings* (MeSH): *aflatoxins*, *toxic actions* e *poisoning*. A partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), foram utilizados: aflatoxinas, condições patológicas e envenenamento. Na Embase, utilizou-se os seguintes descritores Emtree: *aflatoxin*, *toxicity* e *intoxication*. Na Web of Science, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: *aflatoxins* e *toxic actions*. O operador booleano “AND” foi utilizado para fazer a associação entre os descritores na busca. A partir da combinação dos descritores nas respectivas bases, foram encontrados, inicialmente, 220 artigos.

Após a leitura dos títulos e dos resumos e a aplicação dos critérios de inclusão (artigos originais e relatos de caso publicados em inglês, sem recorte temporal), permaneceram 44 artigos, dos quais foi excluído 1 duplicata, permanecendo 43 estudos para a leitura na íntegra. Por conseguinte, após a leitura completa dos artigos, foram ainda excluídos 10 artigos que não respondiam à pergunta norteadora: “*Quais as consequências agudas e crônicas da intoxicação por aflatoxinas?*” Por fim, 33 estudos foram selecionados para compor esta revisão.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. ORIGEM E CLASSIFICAÇÃO DAS AFLATOXINAS

As aflatoxinas são as micotoxinas de maior relevância, tanto no que se relaciona a fatores econômicos e de saúde humana e animal, quanto no que diz respeito a sua abundância (SOUTO et al., 2019; MAKHLOUF, 2020; SALEEMI et al., 2020). Essas toxinas são produzidas principalmente por fungos do gênero *Aspergillus*, podendo ser produzidas também por espécies de *Penicillium*, em ambientes propícios a sua proliferação, como áreas úmidas e quentes (MITCHELL et al., 2016; NASEEM et al., 2018; SOUZA et al., 2019; MAKHLOUF, 2020).

A exposição de animais e humanos às aflatoxinas se dá, principalmente, por contaminação alimentar. Dentre os principais vegetais usados nas rações animais, nos quais é comum a contaminação por aflatoxinas, figuram milho, amendoim, caroço de

algodão e painço. Enquanto isso, a contaminação humana relaciona-se ao consumo, além de vegetais como milho, especiarias, arroz e nozes, também de carnes e ovos de animais contaminados pelas aflatoxinas. Ambos, animais e humanos são contaminados também pela ingestão de bebidas contaminadas. Em razão desse padrão de exposição, as principais medidas contra a intoxicação por aflatoxinas envolvem intervenções nos estágios de produção e armazenamento de alimentos (GAO et al., 2016; JIA et al., 2016; SOUTO et al., 2019; MAKHLOUF, 2020; SALEEMI et al., 2020).

As aflatoxinas podem ser divididas em quatro tipos, a depender do tamanho do composto observado e da cor que adquirem ao serem expostas à luz ultravioleta na cromatografia de camada delgada. Os quatro tipos citados correspondem às aflatoxinas B1, B2, G1 e G2, nas quais a letra “B” indica que adquiriram a cor azul (*blue*, do inglês) na cromatografia, e a letra “G” indica que adquiriram a cor verde (*green*, do inglês) no processo cromatográfico. Enquanto isso, as terminações “1” ou “2” indicam, respectivamente, variedades maiores e menores. Dentre os tipos de aflatoxinas descritos, a B1(AFB1) é a mais frequente e a mais tóxica., sendo sua toxicidade relacionada com o composto ativo produzido após sua biotransformação hepática pelo citocromo P450, o AFB1-exo-8,9-epóxido (ALTHNAIAN, 2016; NASEEM et al., 2018; MAKHLOUF, 2020).

De modo geral, os efeitos tóxicos das aflatoxinas incluem mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade, imunossupressão e hepatotoxicidade (SOUTO et al., 2019; ZHANG et al., 2019; ABDEL-WAHHAB et al., 2020; MAKHLOUF, 2020). Essa toxicidade parece estar relacionada principalmente à promoção de estresse oxidativo, a partir da superprodução de espécies reativas de oxigênio (EROs) e da perturbação na produção de antioxidantes. Além disso, as células expostas às aflatoxinas também apresentam desregulações na atividade de suas enzimas, assim como na expressão gênica, sendo o estresse oxidativo capaz de promover agravos na desregulação enzimática e nos danos ao material genético (SILVA et al., 2017; SOUZA et al., 2017; BALDISSERA et al., 2018; AHMED et al., 2019; ABDEL-WAHHAB et al., 2020).

### 3.2. CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO ANIMAL ÀS AFLATOXINAS

De acordo com a literatura pesquisada, alguns animais já foram estudados quanto à susceptibilidade da exposição às aflatoxinas: roedores, peixes, aves e suínos.

As aves descritas nos estudos compreendem principalmente animais criados para o abate e posterior consumo alimentar humano, a exemplo dos frangos de corte e poedeiros, patos e codornizes. Nesses animais são observados tanto alterações comportamentais e físicas como alterações no metabolismo decorrentes da exposição às AF. No geral, as aves apresentam diminuição no peso corporal, na produção de ovos e na qualidade desses ovos, além de uma tendência de anorexia (redução no consumo de alimentos) e dificuldade de digestão.

Também foi observada depressão severa no sistema imunológico dos animais expostos às aflatoxinas, assim como deficiência na atividade enzimática de importantes mecanismos do processo inflamatório, como as colinesterases e a adenosina desaminase. Os principais órgãos atingidos são o fígado e os rins. As lesões hepáticas apresentam como consequência uma deficiência na produção de proteínas séricas e lipogênese nesse órgão. Já as lesões renais apresentam como consequência mais direta uma deficiência no metabolismo da vitamina D3, elevação da ureia, creatinina e ácido úrico séricos, baixa absorção de cálcio e potássio e redução nos níveis de paratormônio sérico em razão das lesões nos túbulos renais. Os efeitos parecem ser mais persistentes quanto mais for precoce no ciclo de vida do animal exposto às AFs (JIA et al., 2016; SALEEMI et al., 2020; EL-SHESHTAWY et al., 2021).

Achado de grande relevância diz respeito ao fato de que as aflatoxinas apresentam potencial de se depositarem nos ovos das aves, o que compromete a formação das futuras gerações dos animais, além de acarretar contaminação dos animais ou humanos que vierem a consumir estes ovos, caracterizando uma contaminação indireta (JIA et al., 2016; SALEEMI et al., 2020; EL-SHESHTAWY et al., 2021).

Diferentemente dos estudos com aves, nos trabalhos com grupos de roedores, especificamente ratos e camundongos, não houve comprometimento no peso do animal nem na sua avidez pela alimentação, sendo esse um efeito observado em doses muito altas de exposição (700mg/kg por 14 dias). A exposição aguda a aflatoxinas não

afeta o comportamento dos animais, porém a exposição prolongada, assim como a pré-natal, gera distúrbios motores e de percepção ambiental relacionados a danos no sistema nervoso. As aflatoxinas tendem a se acumular em determinados órgãos desses animais, sendo eles: gônadas, fígado, rins, baço, timo, glândula endócrina, pulmão e cérebro. No estudo de Makhlof (2020), observou-se a degeneração do nervo ciático, na forma de degeneração Walleriana, de ratos expostos à aflatoxina. Apesar disso os danos mais notáveis são, assim como nas aves, nos rins e no fígado nos quais a exposição às aflatoxinas gera uma série de problemas metabólicos relacionados a desregulação da função desses órgãos. A lesão renal das aflatoxinas é descrita como contendo congestão, hemorragia, inchaço e áreas branco-amareladas e deprimidas (ALTHNAIAN, 2016; SOUTO et al., 2019; ABDEL-WAHHAB et al., 2020).

Os estudos que analisaram os efeitos das aflatoxinas em peixes envolveram a espécie *Rhamdia quelen*, conhecida como Jundiá. Nesses estudos foi observado um padrão de lesão semelhante ao descrito em aves e roedores (redução no crescimento, taxa de eficiência alimentar, perda de peso), porém com destaque para a imunossupressão grave, mediante um padrão de desregulação das vias purinérgicas da inflamação a partir da redução da atividade enzimática da adenosina desaminase, e para as alterações comportamentais relacionadas a hiperlocomoção induzidas pela diminuição na atividade das colinesterases e por lesões na barreira hematoencefálica(BALDISSERA et al., 2018a; BALDISSERA et al., 2018b).

Souza e colaboradores (2017), único estudo analisado que relata os efeitos da exposição às AFs sobre suínos, verificaram efeitos imunomoduladores nestes animais, efeito este relacionado apenas a exposição crônica, estando ausente em exposições agudas às aflatoxinas.

### 3.3. CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO HUMANA ÀS AFLATOXINAS

As aflatoxinas são divididas em quatro grupos distintos (B1, B2, G1 e G2), entretanto, a aflatoxina B1 (AFB1) é considerada a mais tóxica e cancerígena para o ser humano, sendo associada frequentemente a danos hepáticos (NASEEM et al., 2018).

Estudo realizado por Schimek e colaboradores (2020) avaliou a toxicidade da AFB1 em co-culturas de pulmão-fígado e observaram claro comprometimento da função hepática. Ademais, a aflatoxina B1 tem sido constantemente associada ao

desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (CHC), sendo responsável pelo início de aproximadamente 4% a 28% de todos os casos de hepatocarcinoma, considerado o quinto câncer mais comum e o segundo mais letal do mundo, demonstrando que a exposição às aflatoxinas é um importante fator de risco ambiental para o desenvolvimento de CHC (ZHANG et al., 2017; ZHANG et al., 2019). Isso se deve ao fato de que a AFB1 pode manter a homeostase das células hepáticas progenitoras, que, em excesso, podem formar câncer hepatocelular. A aflatoxina atua induzindo a proliferação, manutenção e crescimento dessas células por vias de sinalização (WANG et al., 2018; ZHOU et al., 2019).

Somado a isso, a AFB1 pode atuar como um agente mutagênico, propiciando mutações características como a TP53 R249S, que parece estar presente em mais da metade dos tumores hepatocelulares relacionados à aflatoxina B1, o que mostra que o conhecimento de mutações específicas poderia ser muito importante para a detecção precoce de tumores (HUANG et al., 2017; FEDELES; ESSIGMANN, 2018). Estudo feito por JIAO et al (2018) também identificou pacientes com câncer hepatocelular com a mutação TP53 R249S, tendo sido esta observada em 5,7% a 7,3% dos indivíduos estudados e associada ao desenvolvimento de hepatocarcinoma em uma idade jovem, bem como ao pior prognóstico.

A AFB1 atua, também, sobre os macrófagos do tipo M1, os quais são pró-inflamatórios, induzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o que tem sido descrito como um grande contribuinte para o desenvolvimento do CHC (YANAN et al., 2017; ABDEL-WAHHAB et al., 2020).

A aflatoxina M1, principal metabólito da AFB1 encontrado no leite, também tem sido associada ao desenvolvimento de carcinoma hepático, demonstrando o risco da presença de contaminação indireta a partir de um alimento tão básico para tantas populações (SIRMA et al., 2019).

O hepatocarcinoma está associado a exposições crônicas às aflatoxinas, mas a exposição aguda a altas doses também pode causar várias doenças no homem, incluindo a aflatoxicose, caracterizada por vômitos, dor abdominal, edema pulmonar, convulsões, comprometimento imunológico, coma e morte com edema cerebral e envolvimento gorduroso do fígado, rins e coração (BALDISSERA et al., 2018b; MAKHLOUF, 2020)

Diante disso, foi feita uma pesquisa nos países da África Subsaariana e do Sudeste Asiático e a exposição às aflatoxinas foi a responsável por 40% da carga de doenças, tendo sido descrita, inclusive, sua relação com a infecção pelo vírus da hepatite B no desenvolvimento do carcinoma hepatocelular. Grande parte dessas comorbidades foi associada à contaminação por aflatoxina AFB1 no milho, que é um alimento fundamental e básico para essas populações (QUIAN et al., 2016). Ademais, estudo realizado por Diaz et al (2020) também revelou a contaminação de produtos à base de milho, bem como de derivados lácteos, com AFB1. Foi relatada a exposição crônica à aflatoxina B1 na população estudada por meio de biomarcador, o que mostra a necessidade urgente de regular e prevenir a presença desta toxina em diferentes alimentos.

Ademais, a aflatoxina B1 já foi associada ao desenvolvimento de câncer de vesícula biliar (KOSHIOL et al., 2017). A presença do biomarcador AFB1-lisina foi quase três vezes mais provável em pacientes com essa neoplasia. Desse modo, a exposição a aflatoxina pode ser um importante fator de risco para esse tipo de câncer.

No sistema nervoso central, as aflatoxinas também podem ocasionar importante comprometimento. Os neurônios possuem uma alta taxa metabólica, necessitando, desse modo, de uma oferta constante de oxigênio. Na presença da aflatoxina B1, ocorrem mudanças de parâmetros bioquímicos, de modo que o tecido nervoso pode sofrer degeneração. Diante disso, a exposição à AFB1 tem sido associada ao desenvolvimento de tumores no sistema nervoso central e periférico, tumores neurogênicos não epiteliais como Schwannomas, gliomas, meningiomas e tumores de células granulares, bem como a encefalopatias, causando edema cerebral grave (síndrome de Reye). A exposição crônica às aflatoxinas também tem sido associada a doenças neurodegenerativas, como a doença de Huntington e o mal de Alzheimer (AHMED et al., 2019; MAKHLOUF, 2020).

Somado a isso, a presença de AFB1 nas análises encefálicas pós-morte indica sua capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica, o que, em vida, pode causar efeitos neurotóxicos em diferentes níveis de integridade dessa barreira, levando interrupção das atividades cerebrais normais, causando, inclusive, disfunções comportamentais (BALDISSERA et al., 2018a; AHMED et al., 2019).

A exposição às aflatoxinas também tem sido associada ao retardo de crescimento, especialmente na infância, o que pode estar associado à maior exposição dessa faixa etária a produtos lácteos, os quais são suscetíveis à contaminação com aflatoxinas. Desse modo, vários estudos têm relatado que a exposição crônica às aflatoxinas pode ter um papel importante na desnutrição e comprometimento do crescimento infantil (MITCHELL et al., 2016; QUIAN et al., 2016; AHMAD et al., 2019).

Por fim, também se observa uma associação entre a exposição às aflatoxinas e o desenvolvimento de danos renais. Estudo realizado por Diaz e colaboradores (2019) avaliou a correlação entre o biomarcador AFB1-lisina e biomarcadores de danos renais, demonstrando que a aflatoxina B1 pode ser um fator de risco para esse tipo de lesão, uma vez que a exposição à AFB1 levou ao aumento dos marcadores de dano.

Assim, de um modo geral, o consumo de alimentos contaminados por aflatoxinas pode produzir efeitos teratogênicos, carcinogênicos, neurotóxicos, estrogênicos e imunossupressores (agudos e crônicos) em animais e em humanos, sendo os sinais clínicos de intoxicação variando de mortalidade a crescimento lento à redução da eficiência reprodutiva.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As consequências clínicas da intoxicação por aflatoxinas são similares entre animais e humanos, tratando-se de um problema mundial de saúde pública. As principais consequências da exposição às AFs consistem em diminuição do peso corporal e retardo do crescimento, depressão do sistema imunológico, lesões no fígado e rins, além de danos neurológicos e comportamentais.

Em humanos, o hepatocarcinoma está relacionado à exposição crônica às aflatoxinas e a exposição aguda a altas concentrações de AFs, pode causar aflatoxicose. Ademais, relaciona-se os efeitos de mutagenicidade, carcinogenicidade, teratogenicidade, imunossupressão e hepatotoxicidade das aflatoxinas ao estresse oxidativo e perturbação da produção de antioxidantes. Entretanto, também há evidências de desregulação enzimática e da expressão gênica, sendo necessário definir se estas estão relacionadas diretamente à ação das AFs.

## REFERÊNCIAS

- ABDEL-DAIM. et al. Fucoidan supplementation modulates hepato-renal oxidative stress and DNA damage induced by aflatoxin B1 intoxication in rats. **Science of the Total Environment**, v. 768, p. 144781, 2021.
- ABDEL-WAHHAB, et al. Secondary metabolites from *Bacillus* sp. MERA97 extract attenuates the oxidative stress, genotoxicity and cytotoxicity of aflatoxin B 1 in rats. **Food and Chemical Toxicology**, v.141, e.111399, 2020.
- AHMAD M. et al. Occurrence of Aflatoxin M1 in raw and processed milk and assessment of daily intake in Lahore, Multan cities of Pakistan. **Food Addit Contam Part B Surveill**, v.12, n.1, p.18-23, 2019.
- ALSAYYAH A. et al. Chronic neurodegeneration by aflatoxin B1 depends on alterations of brain enzyme activity and immunoexpression of astrocyte in male rats. **Ecotoxicol Environ Saf**, v.182, e.109407, 2019.
- ALTHNAIAN, T. Gene Expression and Activities of Antioxidant Enzymes in Kidneys of Rats Intoxicated with Aflatoxin B1. **Journal Of Biological Sciences**, v. 16, n. 3, p. 65-71, 2016.
- AN Y. et al. Aflatoxin B1 Induces Reactive Oxygen Species-Mediated Autophagy and Extracellular Trap Formation in Macrophages. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 7, n. 53, 2017.
- BALDISSERA, M. D. et al. Aflatoxin B1-contaminated diet disrupts the blood–brain barrier and affects fish behavior: involvement of neurotransmitters in brain synaptosomes. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 60, p. 45-51, 2018.
- BALDISSERA, M. D. et al. Purinergic signalling displays a pro-inflammatory profile in spleen and splenic lymphocytes of *Rhamdia quelen* fed with a diet contaminated by fungal mycotoxin: involvement on disease pathogenesis. **Microbial Pathogenesis**, v. 123, p. 449-453, 2018.
- DÍAZ, L. M. L. et al. Evaluation of acute and chronic exposure to aflatoxin B1 in indigenous women of the Huasteca Potosina, Mexico. **Environmental science and pollution research international**. v. 27, p.30583-30591, 2020.
- DÍAZ, L. M. L. et al. Evaluation of emerging biomarkers of renal damage and exposure to aflatoxin-B1 in Mexican indigenous women: a pilot study. **Environmental science and pollution research international**. v.26, n.12, p.12205-12216, 2019.
- EL-SHESHTAWY S. M. et al. Aflatoxicosis in Pekin duckling and the effects of treatments with lycopene and silymarin. **Veterinary World**, v. 14, n.3, p. 788-793, 2021.



- FEDELES B.I. et al. Impact of DNA lesion repair, replication and formation on the mutational spectra of environmental carcinogens: Aflatoxin B1 as a case study. **DNA Repair (Amst)**, v.71, p.12-22, 2018.
- GAO, Y. et al. Transcriptomic and proteomic profiling reveals the intestinal immunotoxicity induced by aflatoxin M1 and ochratoxin A. **Toxicon**, v.180, p.49–61, 2020.
- GAO Y. N. et al. Aflatoxin M1 cytotoxicity against human intestinal Caco-2 cells is enhanced in the presence of other mycotoxins. **Food Chem Toxicol**, v.96, p.79-89, 2016.
- HUANG, M. N. et al. Genome-scale mutational signatures of aflatoxin in cells, mice, and human tumors. **Genome Research**, v. 27, n. 9, p. 1475-1486, 2017.
- JIA, R. et al. The toxic effects of combined aflatoxins and zearalenone in naturally contaminated diets on laying performance, egg quality and mycotoxins residues in eggs of layers and the protective effect of *Bacillus subtilis* biodegradation product. **Food And Chemical Toxicology**, v. 90, p. 142-150, 2016.
- JIAO J. et al. Prevalence of Aflatoxin-Associated TP53R249S Mutation in Hepatocellular Carcinoma in Hispanics in South Texas. **Cancer Prev Res (Phila)**, v.11, n.2, p.103-112, 2018.
- KOSHIOL, J et al. Association of Aflatoxin and Gallbladder Cancer. **Gastroenterology**. v.153, n.2, p.488-494, 2017.
- MAKHOLOUF, M. MM. Histological and ultrastructural study of AflatoxinB1 induced neurotoxicity in Sciatic nerve of adult male Albino rats. **Ultrastructural pathology**, v. 44, n. 1, p. 52-60, 2020.
- MITCHELL N.J. et al. Chronic aflatoxin exposure in children living in Bhaktapur, Nepal: Extension of the MAL-ED study. **J Expo Sci Environ Epidemiol**, v.27, n.1, p.106-111, 2017.
- NASEEM, M. N. et al. Pathological effects of concurrent administration of aflatoxin B1 and fowl adenovirus-4 in broiler chicks. **Microbial pathogenesis**, v. 121, p. 147-154, 2018.
- QIAN G. et al. Sequential dietary exposure to aflatoxin B1 and fumonisin B1 in F344 rats increases liver preneoplastic changes indicative of a synergistic interaction. **Food Chem Toxicol**, v.95, p.188-195, 2016.
- SALEEMI, M. K. et al. Toxicopathological effects of feeding aflatoxins B1 in broilers and its amelioration with indigenous mycotoxin binder. **Ecotoxicology and environmental safety**, v. 187, p. 109712, 2020.

- SCHIMEK, K. et al. Human multi-organ chip co-culture of bronchial lung culture and liver spheroids for substance exposure studies. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.
- SILVA, A. S. Et al. Aflatoxins produced by *Aspergillus parasiticus* present in the diet of quails increase the activities of cholinesterase and adenosine deaminase. **Microbial Pathogenesis**, v. 107, p. 309-312, 2017.
- SIRMA, A. J. et al. Aflatoxin Exposure from Milk in Rural Kenya and the Contribution to the Risk of Liver Cancer. **Toxins**, v.11, n. 469, 2019.
- SOUTO, N. S. et al. Behavioural and biochemical effects of one-week exposure to aflatoxin B1 and aspartame in male Wistar rats. **World Mycotoxin Journal**, v. 12, n. 3, p. 293-305, 2019.
- SOUZA, C. F. et al. Changes of adenosinergic system in piglets fed a diet co-contaminated by mycotoxin and their effects on the regulation of adenosine. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, p. 328-332, 2018.
- SOUZA, C. F. et al. Oxidative stress mediated the inhibition of cerebral creatine kinase activity in silver catfish fed with aflatoxin B 1-contaminated diet. **Fish physiology and biochemistry**, v. 45, n. 1, p. 63-70, 2019.
- WANG, J. et al. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits aflatoxin B1-induced proliferation and dedifferentiation of hepatic progenitor cells by regulating PI3K/Akt and Hippo pathways. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, v. 183, p. 228-237, 2018.
- ZHANG, W. et al. Genetic Features of Aflatoxin-Associated Hepatocellular Carcinoma. **Gastroenterology** v.153, n.1, p. 249-262, 2017.
- ZHANG, Z. et al. Analysis of miRNA-mRNA regulatory network revealed key genes induced by aflatoxin B1 exposure in primary human hepatocytes. **Mol Genet Genomic Med.**, v.7, n.11, e.971, 2019.
- ZHOU, R. et al. Clinical features of aflatoxin B1-exposed patients with liver cancer and the molecular mechanism of aflatoxin B1 on liver cancer cells. **Environmental toxicology and pharmacology**. v.71, 2019.

# CAPÍTULO XVII

## A INTOXICAÇÃO É UM CHÁ QUE SE BEBE FRIO – O POTENCIAL HEPATOTÓXICO DO BOLDO DO CHILE

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-17

Caio Pessoa Cruz<sup>1</sup>  
Ana Carolina Nogueira Rocha Lima<sup>1</sup>  
Ana El Ingre Verçosa de Lima<sup>1</sup>  
Antônio Vinícius Barros de Araújo<sup>1</sup>  
Luana Souza Aragão Monteiro<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

As plantas correspondem a uma fonte importante de fitoquímicos, substâncias naturalmente produzidas por vegetais que, em grande número, integram cuidados de saúde primários de diversas comunidades brasileiras. Uma erva bastante utilizada popularmente no Brasil para dispepsia, distúrbios espasmódicos leves do trato gastrointestinal e outras comorbidades é o Boldo do Chile (*Peumus boldus* Molina). Entretanto, muitos não conhecem o seu potencial hepatotóxico e fazem uso indiscriminado da erva. Este capítulo é resultado de uma pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e ScienceDirect, através da análise de artigos científicos concernentes à toxicidade do Boldo do Chile e acerca da abordagem de Lesão Hepática Induzida por Ervas (HILI). Assim, averiguou-se que os sintomas da HELI são inespecíficos para doenças hepáticas, o que demanda um diagnóstico por exclusão minucioso, e que o tratamento consiste na interrupção da ingestão de derivados da planta e a administração de medicamentos sintomáticos. Por fim, verificou-se que, diante do potencial tóxico do *P. boldus*, é necessário que esta toxicidade seja melhor investigada, divulgada e levada em consideração ante ao uso popular indiscriminado desta planta para fins terapêuticos diversos.

**Palavras-chave:** Toxicidade. Lesão Hepática Induzida por Ervas. Boldo do Chile. *Peumus boldus*.



## 1. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, as pessoas se beneficiaram, por séculos, do uso de práticas naturais e estilos de medicina tradicionais como a principal fonte de cuidados de saúde primários (EKOR, 2014). Nesse panorama, as plantas correspondem a uma fonte importante de fitoquímicos sintetizados naturalmente, estando disponibilizadas de forma acessível aos usuários. A importância das plantas medicinais se traduz na descoberta contínua de drogas derivadas de vegetais que representam aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis na atualidade (ANDRADE, 2018).

No Brasil, a utilização de ervas na medicina tradicional é componente basilar da cultura de diversas comunidades, em decorrência do uso histórico de plantas medicinais em etnias indígenas, africanas e europeias, as quais compõem a matriz genética da Nação Brasileira (SANTOS; QUINTEIRO, 2018).

Uma dessas ervas amplamente utilizadas na medicina tradicional brasileira (MTB) é o *Peumus boldus* Molina (Boldo do Chile), cujo uso de suas folhas para doenças do fígado e cálculos biliares têm registro desde o século XIX. Essa planta emerge na MTB, sendo indicada trivialmente para dispepsia, distúrbios espasmódicos leves do trato gastrointestinal, constipação, cistite, colelitíase com dor, reumatismo, dor hepática e até mesmo inflamação do trato urinário, como diurético, além do uso para dores de cabeça e de ouvido (SCHWANZ, 2006; HMPC, 2016; NUNES; MENDEZ-SANCHEZ, 2020).

Apesar dessa extensa gama de recomendações populares, ainda não há muitas referências para a segurança e a eficácia em relação ao uso dessa erva como recurso terapêutico alternativo para todas as indicações supracitadas (HMPC, 2016; NUNES; MENDEZ-SANCHEZ, 2020). Na verdade, o que se averigua na literatura é um aumento nos registros de casos nos quais há uma associação entre o *P. boldus* e a Lesão Hepática Induzida Por Ervas (HILI), o que demonstra o potencial tóxico desse vegetal (ANDRADE, 2018).

Estima-se que cerca de 10% dos casos de Injúria Hepática Aguda (IHA), na América Latina, sejam atribuídos a suplementos de ervas e dietéticos (HDS), os quais incluem, além de ervas e preparações de ervas, suplementos alimentares, vitaminas e minerais (BESSONE et al., 2015; ANDRADE, 2018). Outrossim, é válido destacar a interpretação de que intoxicações por boldo são subnotificadas, uma vez que o seu uso

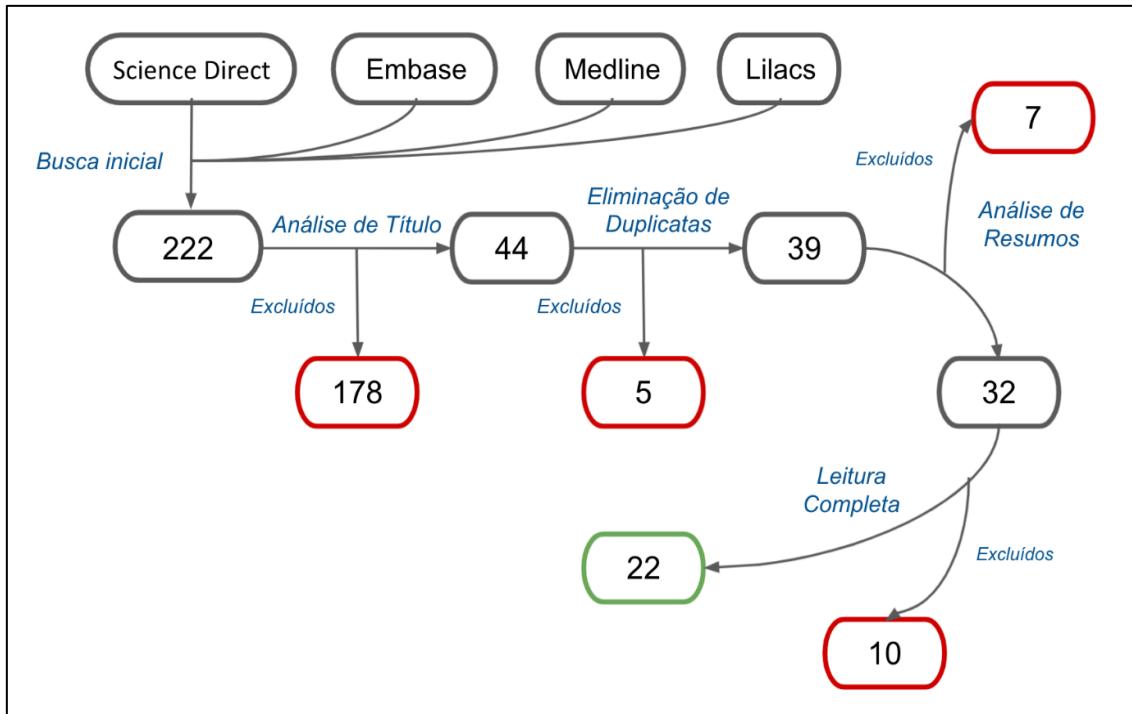
frequentemente não é mencionado na anamnese, devido à uma má interpretação do paciente, a qual sustenta que esse tipo de substância não pode gerar danos à saúde. Além disso, é importante estar ciente de que a medicina alternativa tem grande adesão populacional por essa ideia de que elas não possuem malefícios, pela acessibilidade e pelo baixo custo (ANDRADE, et al. 2018).

Frente a isso, faz-se mister que profissionais de saúde reconheçam casos dessa intoxicação com facilidade, no escopo de evitar tais subnotificações e garantir a melhor assistência médica possível. Assim, este capítulo, resultante de uma pesquisa bibliográfica atualizada sobre a intoxicação por *P. boldus*, tem como objetivos: elucidar os princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos do *P. boldus*, analisar a fisiopatologia da intoxicação, compreender suas manifestações clínicas e métodos de diagnóstico, bem como descrever os tratamentos disponíveis para este quadro.

## 2. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão literária narrativa, cujas publicações analisadas foram obtidas por meio de pesquisa nas bases de dados Embase, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Science Direct. Inicialmente, consultaram-se os portais Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o Medical Subject Headings (MeSH) para a coleta dos descritores: "Peumus boldus", "Farmacologia", "Farmacocinética", "Toxicologia", "Hepatoxicidade", "Sinais e Sintomas" e "Doença Hepática Induzida por Substâncias e Drogas", bem como seus correspondentes na língua inglesa, combinados por meio de operadores booleanos. Foram incluídos artigos completos, estudos exploratórios e de revisão, bem como teses e dissertações, publicados em português ou inglês, que abordassem a discussão em questão. Inicialmente, foram recuperadas 222 publicações e, após análises de títulos, resumos e textos na íntegra, 22 estudos foram utilizados para compor esta revisão. A Figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos.

Figura 1 – Representação do processo de seleção dos artigos usados nesta revisão.



Fonte: Autoria própria.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. COMPONENTES DAS FOLHAS DE *P. BOLDUS* E FARMACOCINÉTICA DA BOLDINA

As folhas de *P. boldus* apresentam, como um de seus constituintes, os alcaloides da classe dos benzoquinolínicos, que correspondem a cerca de 0,4 a 0,5 % da composição das folhas (O'BRIEN et al., 2006 apud BOEING et al., 2020). Dentre eles, emerge como principal representante a boldina (1,10-dimethoxy-2,9-dihydroxyaporphine, C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>), mas em proporções que divergem na literatura: O'Brien et al. (2006) afirmam que a boldina representa de 12 a 19 % do total desses alcaloides, já Fuentes-Barros et al. (2018) afirmam que essa representação é cerca de 60% do total de benzoquinolínicos presentes na espécie *P. boldus* (O'BRIEN et al., 2006; FUENTES-BARROS et al, 2018). Essa diferença pode ser atribuída a diferenças no cuidado das plantas (composição de solos e adubos) e a artefatos na mensuração de sua composição. Além disso, fazem parte da composição das folhas de boldo alguns flavonoides, dos quais a catequina é o mais abundante; glicolipídios e óleos essenciais,

principalmente o ascaridol e o cineol, além de alguns metais pesados (RUIZ et al., 2008; SPEISKY et al., 1994). Como existem variações da *P. boldus*, a proporção de cada um desses constituintes pode variar nos diferentes estudos (RUIZ et al., 2008). Apesar da grande variedade de substâncias, a boldina foi identificada como o principal componente farmacologicamente ativo do boldo (SPEISKY et al., 1994). Por conta disso, os estudos farmacológicos relacionados ao *Peumus boldus* dão mais ênfase à compreensão das suas características.

De acordo com Jimenez et al. (2000), a boldina é absorvida em um intervalo de até 30 minutos após a administração oral, sendo concentrada principalmente no fígado, mas podendo ser encontrada, também, no coração e no cérebro. A concentração de boldina decai rapidamente quando administrada por via oral ou venosa, indicando uma cinética de primeira ordem (JIMENEZ et al., 2000).

### 3.2. FARMACODINÂMICA DA BOLDINA

Quanto à farmacodinâmica primária da boldina, pesquisas revelam que esse alcaloide apresenta um potencial colerético, ou seja, é capaz de aumentar a secreção biliar. Estudos com camundongos mostram que a infusão de boldina aumentou instantaneamente o fluxo biliar 1,4 vezes em ratos saudáveis, bem como em animais com mecanismos prejudicados de fluxo biliar dependente ou independente de ácido biliar. Estudos revelam, ainda, que esse efeito colerético resulta da própria atividade osmótica direta da boldina (HMPC, 2016). Em se tratando dos flavonoides, estes, por sua vez, não apresentam atividade colerética, mas podem estar relacionados com a potencialização da atividade dos alcaloides da planta, como a boldina (SPEISKY et al., 1994).

O alcaloide boldina tem grande semelhança molecular com substâncias já conhecidas que têm propriedades antioxidantes, apresentando grupos hidroxilas fenólicos. Nesse sentido, foi demonstrado que ela tem efeito citoprotetor em modelos de dano celular causado por estresse oxidativo, protegendo os glóbulos vermelhos, os hepatócitos e os neurônios da lise celular (O'BRIEN et al., 2006). Assim, a sua farmacodinâmica secundária também se manifesta por efeitos anti-inflamatórios, antipiréticos, antiaterogênicos, antiplaquetários, antitumorais e laxativos (HMPC, 2016).

Em se tratando de efeitos mais específicos, a boldina presente no extrato aquoso bruto de *P. boldus* apresenta um efeito hepatoprotetor importante, visto que suas propriedades redutoras demonstraram considerável atividade antioxidante contra a disfunção mitocondrial hepática induzida por ferro (KLIMACZEWSKI et al., 2014). Ademais, *in vivo*, o alcaloide previne o dano oxidativo ao pâncreas e ao epitélio do cólon, além de facilitar a recuperação das células lesadas desses órgãos (O'BRIEN et al., 2006).

Outros experimentos revelam que a boldina também é capaz de diminuir a oxidação *in vivo* da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e que, nos estudos em camundongos LDLR *-/-*, a administração de boldina ou de seu derivado, durante 12 semanas, foi capaz de diminuir a formação de lesões aterogênicas, quando comparados aos grupos controles. Além disso, também já foi demonstrado que a boldina consegue inibir a agregação plaquetária *in vitro* em amostras de sangue humano e de coelhos, favorecendo um efeito antitrombogênico (RUIZ et al., 2008).

Outrossim, foi atestado que baixas concentrações do alcaloide boldina interferem na agregação de oligômeros do peptídeo beta amiloide (A $\beta$ O), os quais são responsáveis por vários mecanismos patológicos do desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Desse modo, a boldina também atua como um potencial fármaco neuroprotetor, ao prevenir a falha sináptica e a disfunção mitocondrial no sistema nervoso central (TOLEDO et al., 2021).

### 3.3. PEUMUS BOLDUS E LESÃO HEPÁTICA INDUZIDA POR ERVAS

Ainda que o *P. boldus* apresente efeitos farmacológicos benéficos, essa planta pode favorecer lesões hepáticas, assim como várias ervas de uso cotidiano, em decorrência de o fígado ser o principal responsável pelo metabolismo e excreção de seus princípios ativos (ANDRADE et al., 2018). A ingestão exacerbada de seus componentes pode levar à Lesão Hepática Induzida Por Ervas (HILI, do inglês, *Herbal Induced-Liver Injury*), a qual se refere aos danos causados pelo consumo de fitoterápicos sem diretrizes. No entanto, os mecanismos hepatotóxicos do *P. boldus* ainda não foram suficientemente investigados e, portanto, ainda não são completamente esclarecidos na literatura. A literatura pesquisada diverge quanto às substâncias hepatotóxicas presentes no chá de boldo, haja vista que alguns estudos apontam para os compostos alcaloides, outros apontam para compostos polifenólicos (incluindo catequinas), entre

outras substâncias, como o ascaridol. Mas, de modo geral, apontam que o provável mecanismo de dano hepatocelular seja, de fato, por inibição da fosforilação oxidativa das células hepáticas, induzindo à elevação acentuada de aminotransferase sérica e bilirrubina, as quais indicam lesão hepatocelular aguda (HMPC, 2016; ANDRADE, et al. 2018).

Nesse panorama, acredita-se que a lipofilicidade e a biotransformação dos componentes do *P. boldus* possam estar relacionadas com a exposição do fígado a metabólitos reativos, os quais se ligam covalentemente a proteínas ativadoras de vias transdutoras de sinal associadas com o estresse oxidativo, interferindo no transporte de ácidos biliares, levando a alterações letais ou a respostas adaptativas imunes (EASL, 2019; CHALASANI, et al. 2021). Todavia, tais estudos não determinam de modo absolutamente conclusivo que este seja realmente o mecanismo fisiopatológico da intoxicação por *P. boldus*.

É pertinente ressaltar que a intoxicação por uso de plantas de uso medicinal também pode ser favorecida por fatores de risco extrínsecos – como o local de colheita inadequado, o manejo errôneo para preservação, a substituição de espécies genuínas e a omissão de componentes em misturas – e intrínsecos ao paciente – como a susceptibilidade genética, a idade, o sexo, o estado nutricional, a gestação, o índice de massa corporal acima de 30Kg/m<sup>2</sup> (obesidade) e a coexistência de comorbidades hepáticas prévias (como hepatites virais, autoimunes, alcoólicas e vasculares) (ANDRADE, et al. 2018; WANG, et al. 2018; EASL, 2019).

No tocante às manifestações clínicas da HILI, a agressão hepática pode se demonstrar em variadas formas, as quais abrangem desde uma situação assintomática, apresentada apenas por anormalidades bioquímicas percebidas incidentalmente em exames de rotina, até uma insuficiência hepática aguda (IHA) grave, a qual leva à necessidade de transplante ou à morte (ANDRADE, et al. 2018). Em casos sintomáticos, as manifestações clínicas são características para doenças hepáticas de modo inespecífico, podendo incluir náusea, anorexia, mal-estar, fadiga, dor no quadrante abdominal superior direito, prurido e sensibilidade para alimentos gordurosos; além de flatulência, fezes claras e urina escura, por exemplo. Vale destacar que existem casos de pacientes com reações extra-hepáticas, como elevação eosinofílica e manifestações

cutâneas, das quais a icterícia é a principal representante (ORTEGA-ALONSO, et al. 2016; WANG, et al. 2018).

A HILI crônica pode se manifestar como diversas formas de doença hepática crônica, incluindo hepatite crônica, fosfolipidose hepática, neoplasia hepática, colangite esclerosante, esteatose hepática, cirrose, síndrome de obstrução sinusoidal hepática ou doença veno-oclusiva (HSOS ou VOD), colesterol intra-hepática crônica e hipertensão portal idiopática (WANG, et al. 2018).

Em se tratando do tempo entre o início do consumo e aparecimento dos primeiros sintomas, este geralmente é de 1 a 3 meses – podendo extrapolar esse período a depender da regularidade do consumo – com evoluções classificadas em agudas ou crônicas (WANG, et al. 2018; CHALASANI, et al. 2021). Considerando a extensão desse período, percebe-se que é longo e, por isso, inspirou a paródia do ditado popular que compõe o título deste capítulo, tendo em vista que a intoxicação é lenta e remete a um tempo suficiente para que um chá esfrie.

### **3.4. DIAGNÓSTICO DA HILI POR *P. BOLDUS***

Por essa variedade de apresentações, a função de estabelecer um protocolo é algo complexo, fazendo com que a investigação da problemática em foco gire em torno de um extenso diagnóstico por exclusão (CHALASANI, et al. 2021). Inicialmente, no tocante ao processo de investigação, a coleta de história do paciente é de grande importância para a construção de hipóteses diagnósticas, tendo em vista que o uso de infusões costuma ser feito rotineiramente e, comumente, não é mencionado por pacientes na anamnese (ANDRADE, et al. 2018). Ademais, existem questionários que visam pontuar fatores associados com a identificação de intoxicação por drogas sintéticas, mas que são adaptados para casos de HILI, entre eles o mais citado na literatura é o Método de Avaliação de Causalidade Roussel Uclaf (RUCAM) (LUNARDELLI, Michele John Müller; BECKER, Matheus William; BLATT, Carine Raquel, 2020). Entretanto, são feitas ressalvas acerca da sua aplicabilidade e eficácia, tendo em vista que existe certa subjetividade nos critérios de pontuação, levando a instabilidades na relação entre escores obtidos na aplicação do algoritmo e a causalidade da HILI (WANG, et al. 2018; CHALASANI, et al. 2021). Dessa forma, ele é utilizado apenas para excluir relações impossíveis ou improváveis entre um quadro de insuficiência hepática e

etiologias por consumo de fitoterápicos, ou deixa de ser utilizado por completo em alguns algoritmos de diagnóstico por carecer de clareza e precisão comprovada, ainda que possa ajudar a organizar o histórico e os testes da investigação clínica, fornecendo uma estrutura de diagnóstico (CHALASANI, et al. 2021; WANG, et al. 2018).

Considerando o exposto, analisa-se o que preconizam as diretrizes mais atuais achadas para diagnóstico de doenças hepáticas induzidas por substâncias ou drogas (DILI, do inglês, *Drug Induced-Hepatic Injury*) – grupo ao qual pertencem todas as HILs. Tais diretrizes informam que, após a coleta de uma anamnese minuciosa – na qual há a averigução dos hábitos de ingestão de fitoterápicos do paciente – e exame físico compatível com injúria hepática, calcula-se um parâmetro R de acordo com valores de enzimas hepáticas - alanina aminotransferase sérica (ALT) e fosfatase alcalina sérica (Alk P) - e os seus respectivos limites superiores ao normal (LSnt) e (LSNp). Esse parâmetro indica diferentes padrões de DILI, os quais possuem etiologias relativamente agrupadas, direcionam possíveis diagnósticos diferenciais e avaliações adicionais. O valor R é definido como  $[(ALT) / (LSnt)]$  dividido por  $[(Alk\ P) / (LSN)]$ . Por convenção comum,  $R > 5$  corresponde a uma DILI hepatocelular,  $R < 2$  classifica a DILI como colestática e  $2 < R < 5$  representa uma DILI mista (WANG, et al. 2018; CHALASANI, et al. 2021).

Pacientes com hepatotoxicidade induzida por produtos à base de plantas apresentam um padrão hepatocelular de lesão específico, o qual difere da lesão hepática induzida por medicamentos convencionais. O perfil bioquímico, portanto, revela valores de pico de alanina aminotransferase significativamente mais altos, mas valores de bilirrubina significativamente mais baixos do que com esteroides anabólicos androgênicos e outras drogas de diferentes grupos farmacológicos. Além disso, esses pacientes, muitas vezes, também apresentam maior gravidade do que casos de hepatotoxicidade induzida por medicamentos convencionais. Tal disparidade tem valor diagnóstico à medida que pode ser percebida por um médico atento como indicativo de HIDI, mas de nada interfere nas referências supracitadas do valor R. (ANDRADE et al, 2018)

A partir dessa rotulação, inicia-se um extenso processo de exclusão de outras patologias, nas quais etiologias não medicamentosas de lesão hepática, incluindo afecções virais, autoimunes, alcoólicas, metabólicas hereditárias, biliares, vasculares e outras disfunções sistêmicas devem ser razoavelmente excluídas por meio de exame

físico, exames laboratoriais e técnicas de imagem. A biópsia hepática não é obrigatória e deve ser realizada seletivamente em situações com suspeita de etiologia ainda obscura (ANDRADE, et al. 2018; WANG, et al. 2018). Em complementação a esses passos, também é indicado identificar há quanto tempo os sintomas apareceram e comparar com o período de consumo de algum produto fitoterápico a base de *P. boldus*. Adicionalmente, deve haver a exclusão do uso combinado de outras drogas e substâncias com hepatotoxicidade conhecida, a análise dos materiais do chá (caso ele não seja preparado por infusão da erva *in natura*, mas por uso da planta seca, de fitoterápico manipulado ou fitoterápico industrializado), número de licença oficial, composição da fórmula e recomendações de uso, com o intuito de eliminar adulterações e contaminação por outras toxinas (NUNES; MENDEZ-SANCHEZ, 2020; PISCAGLIA et al., 2005; RIBEIRO; SILVESTRE; DUARTE, 2017; WANG, et al. 2018; SÁ; PIMENTEL; OLIVEIRA, 2020).

Sob tal panorama, Chalasani et al. (2021) recomendam que, em indivíduos com suspeita de DILI hepatocelular ou mista, sejam investigadas, por meio de sorologias padrão e teste de RNA de vírus da hepatite C (HCV), as hepatites virais agudas (A, B e C) e hepatites autoimunes, sendo considerado o teste de IgM anti-hepatite E virus (HEV) para suspeita clínica de hepatite E, com a ressalva de que o desempenho de testes comerciais atualmente disponíveis não é claro. Recomendam também a exclusão de infecções agudas por citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr e vírus herpes simplex, caso as hepatites virais clássicas tenham sido excluídas ou características clínicas, como linfocitose atípica e linfadenopatia, sugerirem tais causas. Além disso, também sugerem avaliação para doença de Wilson e síndrome de Budd-Chiari, quando clinicamente apropriado (CHALASANI, et al. 2021).

Já em se tratando de indivíduos com suspeita de DILI colestática, os mesmos autores recomendam a realização de imagens abdominais (ultrassom, tomografia computadorizada e ressonância magnética, a depender de o que for mais acessível) em todos os casos, com o fito de excluir patologias do trato biliar e processos infiltrativos. Também orientam limitar o teste sorológico para colangite biliar primária para aqueles casos sem evidência de patologia óbvia do trato biliar em imagens abdominais; bem como limitar a colangiografia endoscópica retrógrada a casos em que a imagem de rotina, incluindo ressonância magnética ou ultrassonografia endoscópica, seja incapaz

de excluir cálculos do ducto biliar comum impactado, colangite esclerosante primária ou malignidade pancreaticobiliar (CHALASANI, et al. 2021).

Após todo esse longo processo eliminatório, caso a hepatite autoimune continue um potencial diagnóstico diferencial, ainda com terapia imunossupressora contemplada, pode-se realizar uma biópsia de fígado. Essa indicação é reforçada se houver aumento destacável na bioquímica hepática ou sinais de piora da função hepática, apesar da interrupção do agente tóxico suspeito. Ademais, sugere-se uma biópsia hepática se, após a interrupção do agente tóxico suspeito, o nível de pico de ALT não tiver diminuído em 0,50% em 30-60 dias após o início em casos de HILI hepatocelular, ou se o pico de Alk P não tiver reduzido em 0,50% em 180 dias em casos de HILI colestática. Preconizam também uma biópsia hepática em casos de HILI, nos quais o uso continuado ou a reexposição ao agente implicado é contemplado e as anormalidades da bioquímica hepática persistem por mais de 180 dias, especialmente se associadas a sintomas (como prurido) ou sinais (como icterícia e hepatomegalia), para avaliar a presença de doenças hepáticas crônicas e HILI crônica (CHALASANI, et al. 2021). Outros estudos também apontam que, em exames de histopatologia confirmatórios para HILI, são observados maior associação com inflamação, necrose e apoptose (EASL, 2019; NUNES e MENDEZ-SANCHEZ, 2020). Ao final da investigação, após a exclusão de outros diagnósticos diferenciais, confirma-se a HILI por *P. boldus*.

### 3.5. TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA INTOXICAÇÃO POR *P. BOLDUS*.

No geral, o manejo da intoxicação por boldo ocorre da mesma forma que qualquer terapêutica de doença hepática induzida por ervas, a qual consiste no tratamento sintomático e na retirada mais rápida possível do agente hepatotóxico (WANG, et al. 2018). Segundo estudo unicêntrico e retrospectivo de 1985 casos de HILI, a maioria dos pacientes apresentou um ótimo prognóstico após a interrupção instantânea do consumo da erva suspeita (ZHU et al., 2016). O mesmo resultado também foi evidenciado na recuperação clínica e laboratorial de pacientes registrados em outros estudos (PISCAGLIA et al., 2005; RIBEIRO; SILVESTRE; DUARTE, 2017; SÁ; PIMENTEL; OLIVEIRA, 2020). Ademais, destaca-se que não existe tratamento específico para as lesões hepáticas causadas por ervas ou medicamentos (MARINO; ZIMMERMAN; LEWIS, 2001; POPPENGA, 2002). O uso de medicamentos hepatoprotetores pode ser

realizado com o intuito de arrefecer a extensão da lesão hepática por meio de efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes ou excretórios biliares. Os medicamentos protetores do fígado mais comumente usados para HILI compreendem os antiinflamatórios glicirrizina, silimarina e bicyclol; as drogas antioxidantes n-acetilcisteína, glutatona e tiopronina; e drogas de excreção biliar: ácido ursodesoxicólico e adenosina metionina (WANG, et al. 2018).

A prevenção da intoxicação por *P. boldus* torna-se fundamental e pode ser feita, em geral, por meio da limitação do consumo por até duas semanas no máximo. Ademais, o preparo da infusão deve ser feito com higiene, moderação e cuidado, respeitando os casos nos quais o consumo de *P. boldus* não está recomendado. Alguns estudos toxicológicos sugerem que se deve evitar o uso de boldo durante gravidez e lactação e que seu consumo também está contraindicado em pacientes com qualquer distúrbio biliar que requeira tratamento médico supervisionado, como obstrução do ducto biliar e colangite. O uso fitoterápico de *P. boldus* também não é recomendado em crianças e adolescentes (HMPC, 2016; RUIZ, et al., 2008).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No que tange à intoxicação por *P. boldus* propriamente dita, carece-se de estudos relativos a quais são os seus componentes que realmente apresentam efeito tóxico no organismo e de estudos que confirmem satisfatoriamente o seu mecanismo fisiopatológico.

Já em se tratando da HILI decorrente da intoxicação por *P. boldus*, ressalta-se que esta tem muitas apresentações clínicas. Tal fato exige que os profissionais envolvidos na assistência do paciente reconheçam as múltiplas possibilidades de diagnóstico diferencial e seus respectivos métodos de exclusão, com o fito de prevenir que a HILI instaurada tenha um prognóstico negativo para o paciente, e até mesmo não negligenciar patologias potencialmente mais incapacitantes ou letais do que a HILI. Uma vez diagnosticada, seu tratamento é relativamente conciso, sendo constituído principalmente pela interrupção do consumo do fitoterápico e medicação sintomática.

## AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer aos nossos familiares, por proporcionarem condições para o nosso pleno desenvolvimento acadêmico – processo do qual este capítulo participa –, e por nos motivarem a sermos nossas melhores versões. Também agradecemos à Professora Doutora Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur, por a orientação deste capítulo e por toda a sua dedicação como profissional, a qual foi e é fundamental na nossa formação como médicos generalistas.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R.J; MEDINA-CALIZ, I; GONZALEZ-JIMENEZ, A; GARCÍA-CORTÉS, M; LUCENA, M.I. Hepatic Damage by Natural Remedies. *Seminars in Liver Disease*. v.38, n.1, p.21-40. 22 Feb 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29471563>>. Acesso em: 04 jul. 2021
- BESSONE, Fernando et al. A comparative analysis of the Spanish and Latin-American prospective drug-induced liver injury (DILI) networks. *Hepatology*, v. 62, n. Suppl 1, p. 504, 2015.
- BOEING, Thaise et al. Gastroprotective effect of the alkaloid boldine: involvement of non-protein sulfhydryl groups, prostanoids and reduction on oxidative stress. *Chemico-Biological Interactions*, [S.L.], v. 327, p. 109166, ago. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109166>.
- CHALASANI, Naga P. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Official journal of the American College of Gastroenterology*, v. 116, n. 5, p. 878-898, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33929376>>. Acesso em: 04 jul. 21
- Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Peumus boldus* Molina, folium. *European Medicines Agency*, 2016. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_HMPC\\_assessment\\_report/2017/01/WC500219578.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2017/01/WC500219578.pdf)>. Acesso em: 02 jun. 2021.
- EKOR, Martins. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in pharmacology*, v. 4, p. 177, 2014.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL); Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative.: EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of*

- Hepatology**, v.70, n.6, p.1222-1261. 27 Mar 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827819301291>>. Acesso em: 04 jul. 21
- FUENTES-BARROS, Gonzalo et al. Variation of the alkaloid content of *Peumus boldus* (boldo). **Fitoterapia**, v. 127, p. 179-185, 2018. Disponível em: <[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X17318300?casa\\_token=sXFuCtqLvacAAAAA:grJBeBBI35ypPyYRfIL9b0gKTzrnta--YFmkr\\_U-du5sgQBIO7CnOcjhFvhvDsl-VIOmlgijHbE8](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X17318300?casa_token=sXFuCtqLvacAAAAA:grJBeBBI35ypPyYRfIL9b0gKTzrnta--YFmkr_U-du5sgQBIO7CnOcjhFvhvDsl-VIOmlgijHbE8)>. Acesso em: 02 jun. 2021
- JIMENEZ, Ines et al. Protective effects of boldine against free radical-induced erythrocyte lysis. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 339-343, 2000. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:53.0.co;2-t](http://dx.doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:53.0.co;2-t).
- KLIMACZEWSKI, Cláudia Vargas et al. Antioxidant activity of *Peumus boldus* extract and alkaloid boldine against damage induced by Fe (II)-citrate in rat liver mitochondria in vitro. **Industrial Crops and Products**, v. 54, p. 240-247, 2014.
- LOOI, Chung Yeng et al. Evaluation of cytotoxic and chemotherapeutic properties of boldine in breast cancer using in vitro and in vivo models. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], p. 719, jun. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s58178>.
- LUNARDELLI, Michele John Müller; BECKER, Matheus William; BLATT, Carine Raquel. Tradução e Validação de Algoritmo para Identificação de Lesão Hepática Induzida por Medicamentos. **Revista Contexto & Saúde**, v. 20, n. 40, p. 226-235, 2020.
- MARINO, Gustavo; ZIMMERMAN, Hyman J.; LEWIS, James H. Management of drug-induced liver disease. **Current gastroenterology reports**, v. 3, n. 1, p. 38-48, 2001.
- NUNES, Vinicius; MENDEZ-SANCHEZ, Nahum. Impact of Herbal and Dietary Supplements Causing Drug-Induced Liver Injury in Latin America. **Clinical Liver Disease**, v. 16, n. 3, p. 83, 2020.
- O'BRIEN, Peter et al. Boldine and its antioxidant or health-promoting properties. **Chemico-Biological Interactions**, [S.L.], v. 159, n. 1, p. 1-17, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2005.09.002>.
- ORTEGA-ALONSO, Aida et al. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 5, p. 714, 2016.
- PISCAGLIA, Fabio et al. Caution in the use of boldo in herbal laxatives: a case of hepatotoxicity. **Scandinavian journal of gastroenterology**, v. 40, n. 2, p. 236-239, 2005.

- POPPENGA, Robert H. Herbal medicine: potential for intoxication and interactions with conventional drugs. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 17, n. 1, p. 6-18, 2002.
- RIBEIRO, Ricardo J.; SILVESTRE, Carina; DUARTE, Cristina. Hidden risks of alternative medicines: a case of boldo-induced hepatotoxicity. **Journal of dietary supplements**, v. 14, n. 2, p. 186-190, 2017.
- RUIZ, Ana Lúcia TG et al. Farmacologia e toxicologia de *Peumus boldus* e *Baccharis genistelloides*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 18, n. 2, p. 295-300, jun. 2008. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2008000200025>.
- SÁ, Ana Oliveira; PIMENTEL, Teresa; OLIVEIRA, Narciso. Boldo-Induced Hepatotoxicity: A Case of Unexplained Jaundice. **European Journal of Case Reports in Internal Medicine**, v. 7, n. 12, 2020.
- SCHWANZ, Melissa. Desenvolvimento e validação de método analítico para quantificação da boldina em *Peumus boldus* Mol.(Monimiaceae) e avaliação preliminar de sua estabilidade. 2006.
- SPEISKY, Hernan et al. Boldo and boldine: an emerging case of natural drug development. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 1-12, jan. 1994. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/1043-6618\(94\)80093-6](http://dx.doi.org/10.1016/1043-6618(94)80093-6).
- TOLEDO, Juan P. et al. Boldine Attenuates Synaptic Failure and Mitochondrial Deregulation in Cellular Models of Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 15, p. 112, 2021.
- WANG, J.B; ZHU, Y; BAI, Z.F; WANG, F.S; LI, X.H; XIAO, X.H. Branch Committee of Hepatobiliary Diseases and Branch Committee of Chinese Patent Medicines, China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the Diagnosis and Management of Herb-Induced Liver Injury. **Chinese Journal of Integrative Medicine**, v.24, n.9, p.696-706. 15 Mar 2018. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29542018>>. Acesso em: 04 jul. 21
- ZHU, Yun et al. Hepatobiliary and pancreatic: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 31, n. 8, p. 1476-1482, 2016.

# CAPÍTULO XVIII

## PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DA 1,3,7-TRIMETILXANTINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-18

Amanda Gonçalves Araújo<sup>1</sup>

José Nyedson Moura de Gois<sup>2</sup>

Patrícia Araújo Pedrosa do Vale<sup>3</sup>

Geovan Figueiredo De Sá-Filho<sup>4</sup>

Luanne Eugênia Nunes<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Farmacêutica. Faculdade Nova Esperança de Mossoró–Facene/RN

<sup>2</sup> Farmacêutico. Pós-graduando em Farmácia Clínica e Prescrição Farmacêutica. Faculdade Vale do Jaguaribe–FVJ

<sup>3</sup> Farmacêutica. Especialista em Atenção Farmacêutica e Farmácia Clínica. Professora do Curso de Farmácia. Faculdade Nova Esperança de Mossoró–Facene/RN

<sup>4</sup> Ecólogo. Doutorando em Psicobiologia – UFRN. Professor do Curso de Farmácia. Faculdade Nova Esperança de Mossoró–Facene/RN

<sup>5</sup> Farmacêutica. Doutora em Ciências Farmacêuticas. Professora Adjunta do Curso de Farmácia. Faculdade Nova Esperança de Mossoró–Facene/RN

### RESUMO

1,3,7-Trimetilxantina é a denominação química dada a uma substância popularmente conhecida como cafeína, naturalmente extraída de plantas, sobretudo daquelas pertencentes do gênero *Coffea*. A cafeína é empregada como princípio ativo de medicamentos alopatônicos, tendo em vista que sua atuação farmacológica como estimulante do sistema nervoso central (SNC) propicia estado de alerta e agitação ao paciente. Assim, diante da popularidade conferida a substância e das eventuais consequências provocadas pelo uso irracional, este trabalho teve como objetivo descrever, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a ação da cafeína no organismo humano, enfatizando a atuação no SNC. Para a busca, foram utilizadas combinações dos descritores “cafeína”, “ansiedade” e “abstinência” e suas respectivas formas na língua inglesa, associados ao conectivo booleano “AND”. Foram avaliados considerando critérios de inclusão e exclusão, resultado em três artigos, dos quais dois encontravam-se escritos na língua inglesa e um na portuguesa, no intervalo de tempo de 2011 a 2021. Este estudo confirmou que a cafeína pode produzir efeitos fisiológicos de SNC em diversos indivíduos, tanto efeitos benéficos quanto não esperados e indesejáveis, inclusive em doses consideravelmente baixas. Em relação aos pacientes diagnosticados com ansiedade, os dados apontaram a necessidade de um maior cuidado no consumo de alimentos com cafeína, pois sujeita ao agravo dos sintomas clínicos da condição.

**Palavras-chave:** Cafeína. Sistema Nervoso Central. Dependência. Xantinas.

## 1. INTRODUÇÃO

O histórico do uso de plantas apresenta fatos que confirmam a participação das espécies vegetais na evolução humana, constituindo-se os primeiros recursos terapêuticos utilizados pela população antiga. Muito antes de aparecer qualquer tipo de registro escrito, o ser humano já fazia uso das plantas, seja para combater as enfermidades ou saciar a fome e a carência nutricional (NUNES; MACIEL, 2017).

Desde então, as plantas representam as maiores e possivelmente mais antigas fontes de extração de componentes ativos que podem ser usados em tratamentos patológicos, por causa da diversidade estrutural de metabólitos produzidos. Na procura por novos medicamentos de origem vegetal, são incluídos vários conhecimentos que envolvem aspectos agronômicos, botânicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos (BRANDÃO et al., 2010).

O consumo do café pelos seres humanos, mais especificamente pelos chineses, remota ao século III a.C. Segundo lendas populares chinesas, o processo de extração do café foi descoberto accidentalmente pelo imperador Shennong, o qual notou que algumas folhas, ao caírem em recipientes com água fervente, formava-se uma bebida perfumada e revigorante, sendo, então, considerada a mais antiga forma de consumo de cafeína (MURR, 2014).

Grande parte das propriedades do café está relacionada a cafeína, substância mais conhecida por suas propriedades farmacológicas e fisiológicas no sistema nervoso central (SNC) – tais como: diminuição do sono e estimulação do músculo cardíaco – e é encontrada de forma natural em plantas de diferentes famílias (CAZARIM; UETA, 2014).

Além disso, a cafeína é comumente utilizada pela população como alimento, suplemento alimentar ou substância estimulante, além de estar presente em inúmeras apresentações de medicamentos analgésicos e relaxantes musculares. Também se salienta que é de livre comercialização, tanto em âmbito nacional quanto mundial, ocasionando uma problemática quanto ao uso irracional, devido ao fato de causar dependência física, cefaleia e mal-estar, afetando a saúde do indivíduo (CARVALHO et al., 2018).

O departamento de psicologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) comprovou que a cafeína é considerada uma droga, sendo, inclusive, a mais consumida

no mundo, talvez devido a facilidade de aquisição e consumo. Estima-se que um copo de café contém aproximadamente 85mg de cafeína (MURR, 2014).

Nesse sentido, nota-se que a cafeína apresenta relevância farmacológica, constituindo, portanto, um importante eixo de pesquisa científica, de modo a elucidar cada vez mais os mecanismos pelos quais atuam, favorecendo estudos de farmacologia e toxicologia. Ainda, é considerada a metilxantina mais importante devido sua proeminente atuação no SNC, sendo a substância psicoativa mais popular no mundo devido as inúmeras fontes (SALDANHA, 2012).

À vista disso, o presente estudo teve como objetivo geral analisar e entender, a partir de uma revisão integrativa da literatura, a ação biológica da cafeína no organismo humano, com ênfase na atuação frente ao SNC.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo é composto por uma revisão integrativa sobre as propriedades farmacológicas da 1,3,7-trimetilxantina e sua influência no SNC. Para o desenvolvimento do estudo foi utilizada uma abordagem de análise qualitativa de artigos já publicados em bancos de dados digitais entre os anos de 2011 e 2021.

A pesquisa integrativa de literatura trata-se de método cuja finalidade é reunir e condensar os resultados encontrados de uma pesquisa, permitindo, assim, selecionar e estudar de vários artigos publicados acerca do tema em questão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados digitais: *PUBMED* e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*.

Foram utilizados descritores padronizados disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), tais como: Cafeína [AND] Ansiedade [AND] Abstinência e suas respectivas traduções na língua inglesa, sendo: *Caffeine* [AND] *Anxiety* [AND] *Abstinence*. Formou-se, portanto, duas combinações para a pesquisa.

Os critérios utilizados para a pesquisa foram: artigos completos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados entre o ano de 2011 a 2021 e que tratassem dos efeitos farmacológicos e ou toxicológicos da cafeína, sobretudo no SNC. A análise crítica dos artigos procedeu-se pela sequência: leitura do título, resumo, e caso fossem selecionados nessas etapas anteriores, o trabalho era analisado em sua completude.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo foram embasados a partir da busca nas bases de dados eletrônicos. Aplicando-se os descritores supracitados, foram encontrados o total de 686 artigos, dos quais foram incluídos 3 neste trabalho, conforme descrito na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Detalhamento dos resultados da pesquisa

Base	Cruzamento	Artigos encontrados	Artigos após aplicação dos critérios	Artigos incluídos
MEDLINE	#1	272	9	2
	#2	207	5	0
PUBMED	#1	0	0	0
	#2	207	24	1
LILACS	#1	0	0	0
	#2	0	0	0

Fonte: Autoria própria.

Os artigos dentre os quais foram incluídos neste trabalho estão detalhados na tabela 2, descrevendo dados como autor(es), título, objetivo(s), um resumo da conclusão e o ano de publicação.

Tabela 2 – Detalhamento dos trabalhos selecionados

Autores	Título	Objetivo	Conclusão	Ano
TURNBULL; RODRICKS; MARIANO	Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine.	Avaliar a literatura científica sobre a cafeína com relação aos efeitos potenciais do sistema nervoso central (SNC), especificamente os efeitos no sono, ansiedade e agressão / risco	Esta investigação confirmou o que se sabia há muito tempo, que a cafeína, mesmo em doses agudas de 100 mg ou menos em um adulto, pode produzir efeitos fisiológicos no SNC. O efeito mais sensível parece ser o efeito benéfico da cafeína no estado de alerta.	2016

Autores	Título	Objetivo	Conclusão	Ano
BERGIN; KENDLER.	Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: an examination of shared genetic and environmental effects.	Determinar se (GAD), transtorno do pânico, fobias, transtorno depressivo maior (MDD), anorexia nervosa (AN) ou bulimia nervosa (BN) compartilhavam fatores genéticos ou ambientais ou com o uso de cafeína, ou abstinência de cafeína.	Houve evidência de responsabilidade compartilhada entre outros transtornos psiquiátricos comuns e fenótipos de cafeína. No geral, esses resultados podem ajudar a fornecer uma melhor compreensão da etiologia da comorbidade entre transtornos psiquiátricos comuns com o uso, tolerância e abstinência de cafeína.	2012
TAVARES; SAKATA.	Cafeína no tratamento da dor.	O objetivo deste estudo é fazer uma revisão sobre os efeitos da cafeína.	Faltam estudos controlados, randomizados e duplos-cegos para avaliar a eficácia analgésica da cafeína nas diversas síndromes dolorosas. Em pacientes com dor crônica, é necessário ter cautela em relação ao desenvolvimento de tolerância, abstinência e interação medicamentosa no uso crônico de cafeína.	2012

Fonte: Autoria própria.

Com relação ao efeito biológico em seres humanos, a cafeína exerce uma atividade antinociceptiva, responsável pela diminuição da percepção da dor. Esse efeito

é devido ao bloqueio dos receptores de adenosina, em especial os tipos A1, A2a e A2b, os quais tem importância na sensibilização dos nociceptores para a transmissão do sinal da dor, cujo bloqueio resulta na redução do sinal da dor. A adenosina e a cafeína agem nos diversos sistemas fisiológicos por efeitos farmacológicos opostos, portanto, a ação da cafeína parece depender do antagonismo dos receptores de adenosina nas superfícies celulares (TAVARES, SAKATA, 2012).

Turnbull, Rodricks e Mariano (2016) concluíram que o efeito mais notório da cafeína é o efeito de estado de alerta que ela proporciona. A cafeína também pode ter efeitos leves sobre os parâmetros de sono em doses semelhantes ou ligeiramente maiores quando consumida perto do tempo normal de sono. Esses efeitos provavelmente representam manifestações da interação da cafeína com o receptor de adenosina, contrariando as ações da adenosina e afetando consequentemente seu papel na regulação do sono-vigília.

O efeito de alerta que a cafeína proporciona é conhecido tanto pelos consumidores quanto pela sua auto intitulação de substância estimulante, levando muitas pessoas a se absterem de consumir bebidas com cafeína no final do dia, para que não venham a ter alguma interferência sob o sono. O efeito também é transitório e completamente reversível quando o consumo é interrompido, e não resulta em efeitos adversos à saúde (TURNBULL; RODRICKS; MARIANO, 2016).

Alguns autores, como Turnbull, Rodricks e Mariano (2016), descrevem pequenas complicações potencialmente relacionadas ao consumo da cafeína, dentre elas um nervosismo significativo nos indivíduos quem consomem baixas doses ou em consumistas periódicos. Porém, os indivíduos que consomem altas doses não apresentam efeito algum relacionado a ansiedade. Nesse estudo, a hipótese da ansiedade oriunda dos efeitos da cafeína é associada a susceptibilidade causada pelo polimorfismo genético aos receptores de adenosina. Em contraprova, Tavares e Sakata (2012), em sua revisão, elucidam que quando consumida em doses baixas, a cafeína não apresenta nenhum efeito indesejado, já o consumo de doses elevadas pode causar ansiedade intensa, medo e crises de angústia.

Bergin e Kendler (2012) em estudo para avaliar a correlação da exposição genética ou ambiental de desordens psíquicas, como os transtornos de ansiedade generalizada e depressivo maior, em mulheres expostas ao uso da cafeína. Os

pesquisadores destacaram que os indivíduos diagnosticados com transtorno de ansiedade generalizada são sensíveis aos efeitos da cafeína, com isso causa uma maior resposta ansiogênica em pessoas com esse transtorno. Neste sentido, a hipótese prevalente é que o alto consumo de cafeína juntamente com a tolerância das pacientes a cafeína somada a abstinência contribuam de forma negativa.

Os resultados do estudo anterior, também apontam que pacientes com transtorno depressivo grave também são sensíveis aos efeitos ansiogênicos da cafeína. Os pesquisadores também expõem que é possível que haja uma relação entre transtorno alimentar, transtorno de ansiedade e fenótipos de cafeína, com isso a correlação genética entre transtorno alimentar e fenótipos de cafeína seja uma predisposição para o aumento da ansiedade (BERGIN; KENDLER, 2012).

Turnbull, Rodricks e Mariano (2016), em um estudo de revisão, relatam que consumidores que ingerem concentrações menores que 200mg de cafeína tendem a ter uma diminuição significativa da raiva, já os que consomem quantidades superiores a 200mg tendem a se irritarem com maior frequência, ficarem mais nervosos e tensos, isso pode se dar pelo desenvolvimento de uma tolerância pelos efeitos contrários da cafeína pelo alto consumo.

Embora Turnbull, Rodricks e Mariano (2016) não apontem a cafeína como droga de abuso no seu estudo, eles discorrem sobre a dependência da qual essa molécula apresenta, atendendo a pelo menos três dos quatro critérios do que diz respeito a um protocolo clínico de dependência, a saber: tolerância apresentada; endosso dos sintomas de abstinência ao parar ou reduzir o consumo; desejo persistente ou esforços mal sucedidos para controlar o uso; e relatou ter bebido cafeína apesar de problemas físicos ou psicológicos associados ao uso da cafeína.

Neste sentido, Turnbull, Rodricks e Mariano (2016) reforçam que a abstenção da cafeína pode levar a um aumento dos sintomas de ansiedade devido aos sintomas de abstinência, onde o quadro de sintomas clínicos mais leves são: irritabilidade, falta de concentração, fadiga e diminuição do estado de alerta.

Tavares e Sakata (2012) comentam que a cafeína não é considerada uma droga de abuso pelo fato de não se enquadrar no mínimo de sete critérios estabelecidos pela *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, a maioria dos consumidores cumpre pelo menos três critérios, que são usar a cafeína em quantidades maiores ou

em período maior do que o inicialmente pretendido, desenvolvimento de tolerância e sintomas de abstinência. Com relação a esses sintomas, os efeitos mais graves são: taquicardia, tremores de mãos, diminuição da pressão arterial, da atividade motora e da excreção de adrenalina na urina.

Turnbull, Rodricks e Mariano (2016), Tavares e Sakata (2012) e Bergin e Kendler, (2012) esclarecem que a tolerância ao consumo de cafeína pode ser caracterizada como uma dessensibilização aos efeitos da cafeína entre os consumistas habituais, incluindo indivíduos geneticamente suscetíveis. Bergin e Kendler (2012) narram que para o consumo e retirada da cafeína a maior evidência de responsabilidade compartilhada estava contida no parâmetro genético, e para a tolerância à cafeína a maior evidência de responsabilidade compartilhada estava no parâmetro ambiental.

De tal forma que a ingestão moderada adicional não contribua para qualquer aumento adicional nos efeitos fisiológicos, conforme Turnbull, Rodricks e Mariano (2016). Também mencionam que são necessárias doses muito altas para provocar efeitos adversos. Segundo Tavares e Sakata (2012), o fenômeno de tolerância pode ser justificado pelo acúmulo não linear da cafeína e seus principais metabólitos em modelos de múltiplas doses. Em humanos, foi demonstrada tolerância em poucos dias de ingestão, aos efeitos sobre a pressão arterial, a frequência cardíaca, a diurese, os níveis plasmáticos de adrenalina e noradrenalina e nas alterações do sono.

Turnbull, Rodricks e Mariano (2016); Tavares e Sakata (2012) explicam que a interrupção abrupta do consumo de cafeína resulta em uma leve síndrome de abstinência, caracterizada por dor de cabeça, fadiga, sonolência, irritabilidade, humor deprimido e ansiedade, começando após 12-24 h de abstinência, e atingindo 20-48 h depois. Os sintomas de abstinência da cafeína variam consideravelmente entre indivíduos, podendo também agravar os sintomas com seu consumo prolongado causando sintomas mais graves, como citado por Tavares e Sakata (2012).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É fato notório que cafeína é uma substância amplamente consumida diariamente por muitas pessoas e é conhecida tanto pelo uso na dieta quanto em medicamentos comercializados sem prescrição médica, principalmente como analgésicos e anti-inflamatórios, sendo considerada adjuvante terapêutico.

Conforme os dados reunidos na pesquisa e descritos nos resultados deste trabalho, deve-se haver cautela ao consumir alimentos e ou medicamentos que contêm cafeína em sua composição, pois, como relatado, sua concentração pode dobrar de acordo com o tipo de medicamento utilizado.

Este estudo confirmou que a cafeína, mesmo em doses baixas, em diversos indivíduos, pode produzir efeitos fisiológicos de SNC, tanto efeitos benéficos quanto efeitos não esperados e indesejáveis. Reconhecemos que embora os extensos estudos experimentais em humanos sejam de grande benefício, a maioria envolve apenas uma única ou algumas administrações repetidas, limitando, de certa forma, a compreensão dos efeitos do consumo da cafeína a longo prazo.

Ainda, em relação aos pacientes diagnosticados com ansiedade, o cuidado deve ser redobrado, uma vez que há relatos nos estudos a respeito da aquisição ou do agravamento dos sintomas de ansiedade.

A respeito dos estudos da síndrome de abstinência causada pela cafeína ainda são encontradas muitas lacunas. Este é um assunto necessário a ser aprofundado, pois o café é uma das bebidas mais consumidas diariamente, e muitos de seus consumidores não tem o conhecimento a respeito de que tais sintomas possam ser causados por uma substância tão “inofensiva”.

Ademais, muitos podem sofrer de abstinência causada por essa substância e não sabe, e podem fazer uso de medicamentos que contêm cafeína justamente para tratar um dos efeitos da abstinência e sentir piora depois de algum tempo. Deve-se, portanto, haver mais estudos a respeito desses efeitos não desejáveis causados pela ingestão crônica de cafeína.

## REFERÊNCIAS

- BERGIN, J. E.; KENDLER, K. S. Common psychiatric disorders and caffeine use, tolerance, and withdrawal: An examination of shared genetic and environmental effects. *Twin Research and Human Genetics*, 2012.
- BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Química nova*, v. 33, p. 1359-1369, 2010.
- CARVALHO, E. A. A. et al. Uso de cafeína em crianças e adolescentes. *Rev Med Minas Gerais*, v. 28, 2018.

CAZARIM, M. S.; UETA, J. Café: uma bebida rica em substâncias com efeitos clínicos importantes, em especial a cafeína. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, 2014.

MURR, M. C. O que a cafeína causa no organismo. **Conselho Regional de Biomedicina**, 2014.

NUNES, J. D.; MACIEL, M. V. A importância da informação do profissional de enfermagem sobre o cuidado no uso das plantas medicinais: uma revisão de literatura. **Revista Fitoterápicos**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 518-525, 2017.

SALDANHA, L. A. **Efeitos da ingestão de cafeína, café (*Coffea arabica*) e chá mate (*Ilex paraguariensis*) sobre a atividade lipolítica do tecido adiposo e parâmetros metabólicos em ratos submetidos ao exercício físico**, 2012. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, São Paulo, 2010.

TAVARES, C; SAKATA, R. K. Cafeína para o tratamento de dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Brasil, 2012.

TURNBULL, D.; RODRICKS, J. V.; MARIANO, G. F. Neurobehavioral hazard identification and characterization for caffeine. **Regulatory toxicology and pharmacology**, 2016.

# CAPÍTULO XIX

## O FRUTO DA PITAIA VERMELHA [*SELENICEREUS MONACANTHUS*(LEM.) D.R.HUNT]: ESTUDO DE TOXICIDADE AGUDA FRENTE A ARTEMIA SALINA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-19

Thais Maria Sousa Andrade<sup>1</sup>

Sandra Machado Lira<sup>2</sup>

Ana Paula Peron<sup>3</sup>

Maria Carolina de Abreu<sup>4</sup>

Ana Carolina Landim Pacheco<sup>4</sup>

Marcia Maria Mendes Marques<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Graduada em Ciências Biológicas. Universidade Federal do Piauí-UFPI

<sup>2</sup> Professora do Curso Técnico de Nutrição. Instituto Federal do Ceará- IFCE-Iguatu

<sup>3</sup> Professora do Departamento de Biodiversidade e Conservação da Natureza, Universidade Tecnológica Federal do Paraná-UTFPR.

<sup>4</sup> Professora do Departamento de Biologia, Universidade Federal do Piauí-UFPI

### RESUMO

Pitaia é um fruto do tipo baga da espécie trepadeira *Selenicereus monacanthus* (Lem.) D.R.Hunt Weber (Cactaceae). No Brasil, se destaca no mercado de frutas exóticas e bastante utilizada na culinária, como forragem na alimentação animal, como medicamento e como fonte de ingredientes funcionais. Estudos sobre suas propriedades terapêuticas vêm sendo realizados, no entanto estudos sobre a toxicidade desse fruto são necessários. Assim, o objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade aguda dos extratos oriundos do fruto (casca, polpa e sementes) da pitaia vermelha frente ao microcrustáceo *Artemia salina*. Os resultados mostram que a casca, semente e polpa de pitaia não apresentam toxicidade, demonstrando que a fruta pode ser consumida e utilizadas para os mais diversos fins.

**Palavras-chave:** Pitaia. Potencial terapêutico. Toxicidade. Planta medicinal. Extrato



# 1. INTRODUÇÃO

A fruticultura brasileira é um dos segmentos de maior destaque na agricultura brasileira, se encontra em terceiro lugar entre os países produtores neste setor. O Brasil apresenta ótimas condições para a produção de diversas frutas como variedade de solos e climas (SILVA, 2019).

Frutas cultivadas e exploradas racionalmente podem ser utilizadas como alimento e/ou ingrediente funcional (RUFINO, 2008). Um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado que o mesmo, pode beneficiar uma ou mais funções alvo no corpo, além de possuir os adequados efeitos nutricionais, de maneira que seja tanto relevante para o bem-estar e a saúde quanto para a redução do risco de doenças (GRANATO *et al.*, 2010). O consumo de frutas tem sido apontado como fundamental para a redução dos riscos de doenças tais como a obesidade (BASTOS *et al.*, 2009), as cardiovasculares, câncer, diabetes, mal de Alzheimer, catarata entre outras doenças (HINNEBURG *et al.*, 2006). O desempenho dessas funções está relacionado à presença de compostos bioativos, entre eles destaca-se os antioxidantes e o conteúdo de fibras (ROSA; ALVAREZ-PARILLA; GONZALÉZ-AGUILAR, 2010).

Existem frutas que ainda não são tão conhecidas e que poderiam ser inseridas no cardápio no brasileiro, como exemplo a espécie *Selenicereus monacanthus* (Lem.) D.R.Hunt conhecida como pitaia, pertencente à família Cactaceae (PEREIRA, 2011). Ao longo do tempo ela recebeu diversas denominações, mas é conhecida mundialmente como “Dragon Frui” ou “Fruta-do-Dragão” devido a estrutura externa do fruto com a presença de sépalas persistentes que se assemelham a cobertura corpórea de dragões. Os seus nomes são derivados das suas características, sendo um deles “rainha da noite”, pela particularidade da sua flor que só se abre em uma única noite (ANDRADE; MARTINS; SILVA, 2007).

## 1.1. PITAIA VERMELHA

Pitaia é o vernáculo relacionado ao fruto de algumas espécies da família Cactaceae dos gêneros *Stenocereus* Briton & Rose, *Cereus* Mill, *Selenicereus* (A. Berger) Riccob e *Hylocereus* Britton & Rose (LE BELLEC *et al.*, 2006). A família Cactaceae é predominantemente neotropical e encontrada principalmente em ambientes áridos e

semi-áridos, apresentam espécies com diferentes morfologias e hábitos de vida. Cactaceae apresentam adaptações como folhas mocificadas em espinhos, caules do tipo cladódio ou filocládio, via do metabolismo ácido das crassuláceas (CAM) para fixação de CO<sub>2</sub>. Desta forma, a transpiração e a fotossíntese ocorrem durante a noite, enquanto durante o dia os estômatos são mecanismos fechados que resultam em alta eficiência do uso de água (NOBEL, 1988; 1994).

Algumas espécies estão adaptadas à vida epífita, principalmente, as espécies da subfamília Cactoideae, das tribos Hylocereeae e Rhipsalideae (Barthlott 1983). Epifitismo acidental pode ser encontrado em outras subfamílias e tribos, como em Opuntioideae e Cereeae (WAECHTER 1998; GONÇALVES; WAECHTER 2003). A tribo Hylocereeae envolve plantas epífitas ou rupícolas, de caules angulados ou aplanados e flores médias a grandes, diurnas ou noturnas. Os seis gêneros da tribo (*Pseudorhipsalis*, *Disocactus*, *Epiphyllum*, *Selenicereus*, *Hylocereus* e *Weberocereus*) são mal definidos e ocorrem numerosos hibridismos intergenéricos (BARTHLOTT; HUNT 1993).

O fruto da pitaia vermelha é constituído do pericarpo (casca) e parte interna (polpa e sementes) constituída de polpa suculento-farinácea com inúmeras sementes de tamanho pequeno, distribuídas de maneira proporcional, representando, em média, 70% do peso total em frutos amadurecidos (LIMA *et al.*, 2013). Um fruto com marcante característica e beleza, sendo conhecido por diversos nomes (ANDRADE; MARTINS; SILVA, 2007).

Existem outras espécies popularmente conhecidas por pitaia que apresentam frutos apreciados como alimento funcional além de *S. monacanthus*, são a *Selenicereus undatus* (Haw.) D.R.Hunt (pitaia vermelha), que tem frutas de casca vermelha com polpa branca; *Selenicereus megalanthus* (K.Schum. ex Vaupel) Moran (pitaia amarela), que possui fruto de casca amarela e polpa branca; a *Selenicereus setaceus* (Salm-Dyck ex DC.) A. Berger ex Werderm também conhecida como “saborosa” ou pitaia-do-cerrado, diferenciada das demais espécies por apresentar espinho na superfície do fruto (JUNQUEIRA *et al.*, 2002) (Figura 1).

A pitaia é considerada uma fruta rica, com altos poderes nutritivos, de água, minerais e açucares e com baixo índice de calorias, como também, rica em potássio e

fibras (MOLINA, 2019). Com sabor levemente doce, a polpa da fruta tem levantado a atenção e curiosidade dos consumidores com gostos mais refinados.

A pitaia é um fruto considerado exótico que tem sido bastante utilizado na culinária do país, para fins de preparação de sucos, sorvetes, geleias ou sendo degustadas *in natura* (DONADIO, 2009), e também é utilizada na fabricação de refrigerantes, como matéria-prima na indústria de confeitaria, como medicamento e potencial para uso como fonte de ingredientes funcionais para fornecer nutrientes que podem prevenir doenças relacionadas à nutrição e melhorar o bem estar físico e mental, além de ser utilizada como forragem na alimentação animal (SARMENTO, 2017).

Hernández e Salazar (2012) realizaram uma revisão sobre pitaias e demonstraram um aumento significativo nas pesquisas com esse fruto nas áreas de anatomia, taxonomia, fisiologia, genética, bioquímica, medicina, agronomia e indústria, mas ainda há muito a fazer. Desta forma descreveram parte da história dos avanços tecnológicos das perspectivas de pesquisa e utilização da cultura das pitaias, a qual é emergente.

Figura 1. A) Fruto de *Selenicereus monacanthus* (Lem.) D.R.Hunt (pitaia vermelha); B) Fruto de *Selenicereus undatus* (Haw.) D.R.Hunt (pitaia vermelha); C) Fruto de *Selenicereus megalanthus* (K.Schum. ex Vaupel) Moran (pitaia amarela); D) Fruto de *Selenicereus setaceus* (Salm-Dyck ex DC.) A.Berger ex Werderm. (pitaia-do-cerrado).



Fonte: SILVA, 2014.

Nesse trabalho são enumerados e apresentados alguns usos da pitaia, alimentício, medicinal assim como atividades biológicas e farmacológicas demonstradas na literatura científica.

## 1.2. USO ALIMENTÍCIO

Um dos estudos em que a pitaia aparece é na relação de plantas alimentícias não convencionais (PANC) citadas pelas famílias de agricultores vinculados à Associação Regional de Produtores Agroecológicos da Região Sul, em que é feito o uso da fruta inteira *in natura* na alimentação da população (MAGALHÃES, 2019).

Em outro trabalho realizado no estado de Mato Grosso o uso *in natura* da pitaia é citado por alguns produtores e feirantes sendo o uso alimentício a sua principal destinação (PARAGUASSU *et al.*, 2019). Por conta da sua coloração e exotismo, a pitaia tem sido utilizado como componente principal de diversas bebidas (ONG *et al.*, 2012).

A polpa da pitaia vermelha, é fonte de vitaminas, como a vitamina C, oligossacarídeos com propriedades probióticas, o que possibilita seu uso como ingrediente funcional, e contém alta quantidade de minerais, especialmente sódio, potássio, magnésio, fósforo, zinco e ferro. alto valor nutricional, devido à quantidade de fibras e conteúdo mineral presentes na casca e polpa, podendo ser inseridos na dieta alimentar sem agregar muito valor calórico. As polpas podem ser utilizadas na elaboração de diversos produtos como sorvetes, iogurtes, sobremesas e sucos, melhorando aspectos sensoriais e nutricionais (UTPOTT, 2019).

Utpott (2019) afirma ainda que o produto desenvolvido com a adição apresentou parâmetros reológicos adequados em relação a textura, cor e derretimento de sorvetes, além de características sensoriais aceitáveis, mostrando o potencial dessa fibra em melhorar o valor nutricional, diminuir o valor calórico e lipídico e manter as propriedades físicas de produtos alimentícios.

Além de ter despertado o desejo dos consumidores graças aos benefícios em seu consumo, destacando-as como alimento saudável, balanceado, funcional e diversificado, com suas cores, formatos, cheiros e sabores (SILVA *et al.*, 2011).

## 1.3. USO MEDICINAL

A pitaia assim como outras plantas da família Cactaceae utilizadas como palmáceas, como palma forrageira e o mandacaru foi citada como mecanismo para tratamento de pelo menos alguma enfermidade sendo indicada no preparo de um medicamento para combater o câncer de próstata por um entrevistado no município de Aquidabã no estado de Sergipe (BRAVO FILHO *et al.*, 2018).

O fruto da pitaia é rico em vitaminas que auxiliam no processo digestivo e, de acordo com o conhecimento empírico da população, age sobre os efeitos da gastrite, é preventivo ao câncer e diabetes, auxiliando também na neutralização de substâncias tóxicas (DAM,2009).

Hor *et al.*, (2012) cita em seu trabalho que a *Selenicereus monacanthus* tem maior teor antioxidante que *Selenicereus undatus*. Sendo, uma fruta é rica em ácido ascórbico (vitamina C) e licopeno. O licopeno está associado a uma redução do risco de câncer e doenças cardíacas, e uma redução da pressão arterial. O licopeno aparece atualmente como um dos mais potentes antioxidantes, sendo sugerido na prevenção da carcinogênese e aterogênese por proteger moléculas como lipídios, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), proteínas e DNA que vai ser um eficiente inibidor da proliferação celular (SHAMI; MOREIRA,2004).

A pitaia é considerada uma alternativa principalmente por se apresentar como fonte importante de fitoquímicos, tais como polifenóis, flavonoides e vitamina C que são relacionados à atividade antioxidante que possuem (SONG *et al.*, 2016). Sugerindo assim, que a pitaia com potencial para uso como fonte de ingredientes funcionais que atuam proporcionando melhoria no bem-estar físico e mental dos consumidores (WICHENCHOT *et al.*, 2010). É citada por ter valor medicinal pela presença no fruto de captina, que é considerado um tônico cardíaco, bem como seu óleo tem efeito laxante, o que é eficaz no controle de gastrite e infecções dos rins. Serve também para preparo de xampu e tem efeito contra dor de cabeça (DONADIO, 2009).

## 1.4. ATIVIDADE BIOLÓGICA E/OU FARMACOLÓGICA

O potencial antioxidante da pitaia tem levantado questionamentos e despertado acuriosidade Estudos realizados no ano de 2014, fez a identificação de 24 componentes de dióxido de supercrítico obtido por cromatografia gasosa e spectrometria de massa

da casca de *Hylocereus polyrhizus*, onde, em média, 90% foram identificados, sendo 29,77% destes triterpenóides e 16,46% eram esteroides (LUO *et. al.*, 2014).

Estudos sobre o efeito do tipo ansiolítico de pitaia foi investigado usando o Light & Dark Test, onde pode observar o comportamento do peixe-zebra. Como resultado, os animais tratados com polpa (0,5 e 1,0 mg por mL) permanecendo na zona clara entre 82,8% e 85,2% ( $p > 0,05$ ), exibindo o efeito ansiolítico-símile do Diazepam. esses resultados mostraram que a polpa e a casca de pitaia exibiram efeitos do tipo ansiolítico; e hipotetizamos que betalaínas, quercetina e outros flavonóides - identificados na polpa e na casca da pitaia - contribuiriam para suas propriedades ansiolíticas (LIRA *et al.* 2020).

LUO *et al.*, 2014 para determinar a atividade citotóxica de extratos supercríticos de dióxido de carbono de pitaia (*H. polyrhizus* e *H. undatus*) contra as linhas de células cancerosas PC3 (linha de células de câncer de próstata humano), Bcap-37 (linha de células de câncer de mama humano) e MGC-803 (linha de células de câncer gástrico humano), fez ensaio de citotoxicidade MTT. Como resultado pode ser visto que o efeito inibitório em células cancerosas de *H. polyrhizus* era mais forte do que o de *H. undatus*, especialmente em células MGC-803.

Por possuir substâncias como  $\alpha$ -amirina e  $\gamma$ -sitosterol que são encontradas no extrato da casca, e possuem atividades antimicrobiana, antioxidante e propriedades anticancerígenas (MUNIZ, 2017).

Segundo Lira *et al.* (2020) no tratamento da ansiedade, vários medicamentos, que podem apresentar efeitos colaterais indesejáveis, são utilizados. Portanto, os efeitos benéficos da pitaia sobre os transtornos mentais, especificamente a ansiedade, é relevante uma vez que os efeitos ocorreram por causa da administração da polpa ou casca da pitaia, sem isolamento ou concentração de seus compostos.

A pitaia apresentou efeitos sobre a atividade antioxidante e os radicais livres, ciclo celular, oncogenes e expressão de genes supressores de tumor, apoptose, atividade enzimática desintoxicante, imunidade, metabolismo e infecção (WOLFE *et al.*, 2008).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a toxicidade aguda da pitaia vermelha (*Selenicereus monacanthus*) frente ao microcústácio *Artemia salina*.

## 2. ESTUDO DE TOXICIDADE DA PITAIA VERMELHA

### 2.1. MATERIAL VEGETAL

O fruto da pitaia (*Selenicereus monacanthus*) foi obtido a partir da empresa Frutacor que está localizada no Vale do Jaguaribe, Ceará (05º 53' 26" S; 38º 37' 19" W).

### 2.2. PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS DE PITAIA

As frutas foram lavadas, higienizadas e processadas em um finalizador de polpa (ITAMETAL/BONINA 0,25 DF) equipado com peneiras de diferentes malhas (2,5 e 0,8 mm) para separar a polpa, a casca e a semente. Todo o processo foi realizado na Embrapa Agroindústria Tropical (Fortaleza-CE). No final, a polpa (sem a semente), as cascas e as sementes obtidas foram congeladas a -20 °C e liofilizadas (LIOTOP LP 510). O material resultante foi triturado com o auxílio de um almofariz e pilão para a obtenção dos extratos pó, e em seguida foram pesados, e armazenados em vidro âmbar.

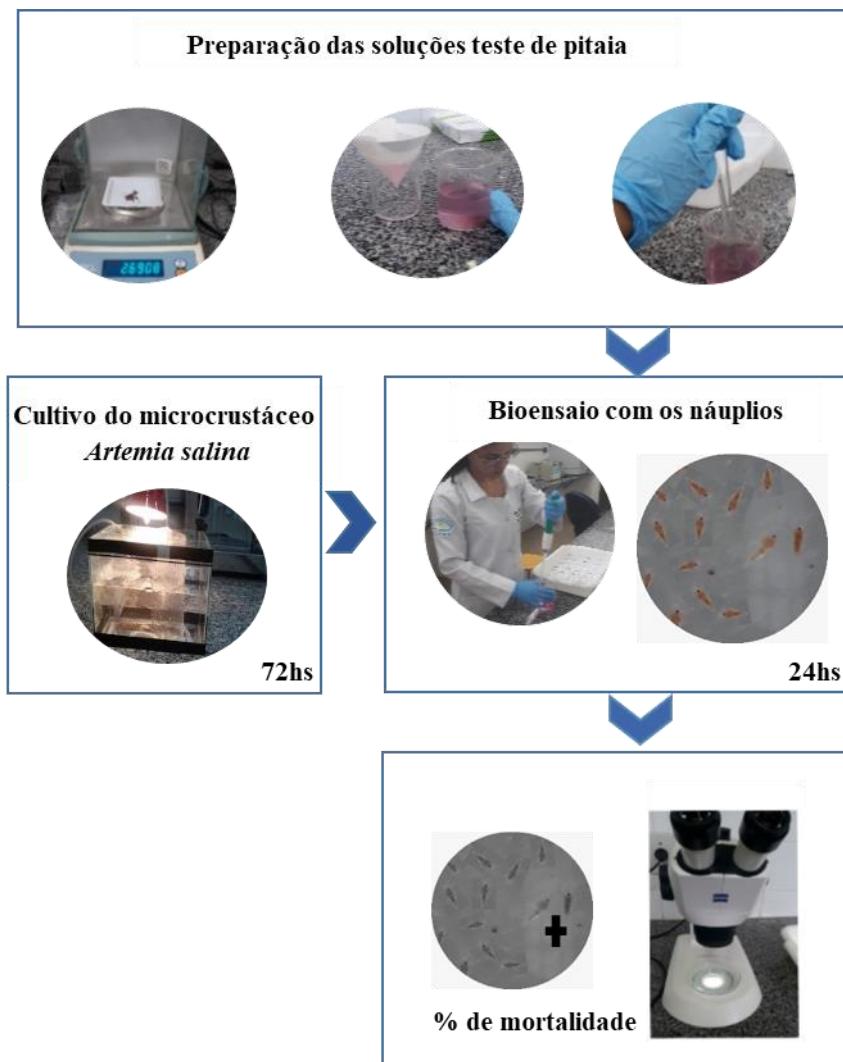
Os experimentos foram conduzidos no Laboratório de Parasitologia, Ecologia e Doenças Negligenciadas (LAPEDONE), da Universidade Federal do Piauí (UFPI) em Picos, Piauí.

### 2.3. BIOENSAIO DE TOXICIDADE FRENTE À ARTEMIA SALINA

O ensaio de toxicidade frente à *Artemia salina* foi realizado segundo os protocolos propostos por Meyer et al. (1982) e Meneses et al. (2019) com algumas modificações.

Foram incubados cistos do microcrustáceo em solução salina (30 g/L<sup>1</sup>) dentro de aquário, com uma parte escura e uma clara, por 24 horas. A água ficou em temperatura ambiente, sob constante agitação e aeração temperatura ambiente durante 48 h até eclosão das larvas. O pH foi ajustado entre 8-9 com NaOH. Uma solução de 2000 µg/mL<sup>1</sup> foi preparada para cada extrato, em solução salina. A partir de então, foram realizadas diluições seriadas obtendo as concentrações de 1000, 500, 250 e 125 ppm. Com o auxílio de uma pipeta Pasteur foram transferidas 10 larvas para tubo de ensaio contendo 3 mL das soluções testes. O controle foi realizado apenas com água salina. O ensaio foi realizado em quadriplicata para cada concentração. Os náuplios vivos e mortos foram contados após 24h de exposição às soluções testes (Figura 2).

Figura 2. Esquema do bioensaio com o microcrustáceo *Artemia salina* para avaliar a toxicidade dos extratos de pitaia.



Fonte: Autoria própria.

## 2.4. ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados de toxicidade frente a *A. salinam* foram analisados determinando a porcentagem média de mortalidade em cada uma das concentrações. A CL<sub>50</sub> (concentração letal de 50%) foi calculada através de regressão linear utilizando o programa Microsoft Office Excel.

## 3. RESULTADOS

No bioensaio de toxicidade os resultados obtidos mostraram que os extratos da casca, semente e polpa da pitaia nas concentrações 1000, 500, 250 e 125 ppm não

apresentaram mortalidade frente as larvas de *A. salina*. Não houve porcentagem de mortalidade nessas concentrações, com exceção da concentração de 1000ppm do extrato da polpa com 7,81% de nauplios mortos.

Os nauplios dessa espécie são usados como teste biológico para avaliar o potencial tóxico de substâncias naturais e/ou sintéticas úteis. A letalidade desse organismo tem sido usada para identificar respostas biológicas, nas quais variáveis como morte ou vida são as únicas envolvidas (ROCHA *et al.*, 2018).

Não foi possível determinar a CL<sub>50</sub> (concentração letal capaz de provocar a mortalidade de 50% dos nauplios) nas concentrações estudadas, no entanto os extratos da casca, semente e polpa de pitaia não são tóxicas. Segundo Meyer *et al.*, (1982) um composto vegetal que apresenta CL<sub>50</sub>>1000 ppm pode ser considerado atóxico (Tabela 1).

Tabela 1. Percentagem de nauplios mortos de *A. salina* frente à concentração do extrato da semente, casca e polpa da *Selenicereus monacanthus*, pitaia.

Extrato	Mortalidade %				
	1000ppm	500ppm	250ppm	125ppm	CL <sub>50</sub>
Semente	0	0	0	0	>1000ppm
Casca	0	0	0	0	>1000ppm
Polpa	7,81	0	0	0	>1000ppm

Fonte: Autoria própria.

Lira *et al.* (2020) usando como modelos de estudo de toxicidade de cultura celular (células Vero) e modelo de Zebrafish, demonstraram que a polpa e casca de pitaia não são tóxicos. Hor *et al.*, (2012), realizou um estudo sobre o potencial toxicológico do extrato metanólico da pitaia em ratos, de maneira aguda e sub-crônica. O extrato da fruta não foi tóxico no estudo de toxicidade aguda, uma vez que, a dose única aguda não causou mortalidade, sinais ou sintomas tóxicos. Todos os animais tratados com o *Selenicereus monacanthus* extrato de fruta sobreviveu além do período de observação.

Os testes de toxicidade são elaborados com o objetivo de avaliar ou prever os efeitos tóxicos nos sistemas biológicos e dimensionar a toxicidade relativa das

substâncias (FORBES, 1993). Os resultados encontrados em *A. salina* (Tabela 1) corroboram os resultados de toxicidade encontrados com animais de experimentação, cultura de células e Zebrafish para a pitaia (LIRA *et al.* 2020; HOR *et al.*, 2012).

## 4. CONCLUSÃO

A pitaia é uma espécie majoritariamente usada para fins alimentícios e o estudo demonstrou que a casca, semente e polpa de pitaia (*Selenicereus monacanthus*) não apresentam toxicidade frente a *Artemia salina* demonstrando que a fruta não apresenta toxicidade e pode ser consumida e utilizadas para os mais diversos fins. Ademais, este estudo confirma que o ensaio com o microcrustáceo é uma alternativa eficaz e barata para avaliar a toxicidade de produtos vegetais.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, R. A; LEMOS, E. G. M; MARTINS, A. B. G; PAULA, R. C. P; JÚNIOR, J. L. P. Caracterização morfológica e química de frutos de rambutã. **Revista Brasileira de Fruticultura, Jaboticabal**, v.30, n.4, p. 958-963, 2008.
- BARTHLOTT, W; HUNT, D. R. Cactaceae. In.: Kubitzki (ed.), **The families and genera of vascular plants**. v. 2. Springer Verlag, Berlin. 1993. p. 161-197.
- BARTHLOTT, Wilhelm. Biogeography and evolution in neo-and paleotropical Rhipsalinae (Cactaceae). In: Dispersal and distribution: an international symposium, Sonderband des Naturwissenschaftlichen Vereins in Hamburg. 1983. p. 241-248.
- BASTOS D. H. M; ROGERO M. M; ARÉAS J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia**, v. 53, p. 646-656, 2009.
- BRAVO FILHO, E. S; SANTANA, M. C; SANTOS, P. A. A; SOUZA, R. A. Levantamento etnobotânico da família Cactaceae no estado de Sergipe. **Revista Fitoss Eletrônica**, v. 12, n. 1, p. 41-53, 2018.
- DAM (Departament of Agriculture-Malaysia). **A Research and Development Center for Pitaia (Dragon Fruit)**. Malásia. Disponível em: <<http://www.DAM - Department of Agriculture Malaysia/Default.htm>> Acesso em: 5 maio 2019.
- DE LA ROSA CARRILLO, L. A.; ALVAREZ-PARILLA, E.; GONZALEZ-AGUILAR, G. A. **Fruit and vegetable phytochemicals: Chemistry, nutritional value and stability**. Blacwell Publishing Ltd. Oxford, UK, v. 2, p. 3479-3485, 2010.

- DONADIO, Luiz Carlos. Pitaya. **Revista Brasileira de fruticultura**, v. 31, n. 3, p. 0-0, 2009.
- GONÇALVES, C. N; WAECHTER, J. L. Aspectos florísticos e ecológicos de epífitos vasculares sobre figueiras isoladas no norte da planície costeira do Rio Grande do Sul. **Acta botanica brasiliensis**, v. 17, n. 1, p. 89-100, 2003.
- GRANATO, D; BRANCO, G. F; CRUZ, A. G; FARIA, J. D. A. F; SHAH, N. P. Probiotic dairy products as functional foods. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 9, n. 5, p. 455-470, 2010.
- HERNÁNDEZ, Y. D. O; SALAZAR, J. A. C. Pitahaya (*Hylocereus* spp.): a short review. **Comunicata Scientiae**, v. 3, n. 4, p. 220-237, 2012.
- HINNEBURG, I; DAMIEN, H. J; RAIMO H. Antioxidant activities of extracts from selected culinary herbs and spices. **Food Chemistry**, London, v. 97, n. 1, p. 122-129, 2006.
- HOR, S. Y; AHMAD, M; FARSI, E; YAM, M. F; HASHIM, M. A; LIM, C. P; ASMAWI, M. Z. Safety assessment of methanol extract of red dragon fruit (*Hylocereus polyrhizus*): Acute and subchronic toxicity studies. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 63, n. 1, p. 106-114, 2012.
- JUNQUEIRA, K. P; JUNQUEIRA, N. T. V; RAMOS, J. D; PEREIRA, A. V. Informações preliminares sobre uma espécie de pitaya do cerrado. **Embrapa Cerrados-Documentos (INFOTECA-E)**, 2002.
- LE BELLEC, F; VAILLANT, F; IMBERT, E. Pitahaya (*Hylocereus* spp.): Uma nova safra de frutas, um mercado com futuro. **Frutas**, v. 61, n.4, pag. 237-250, 2006.
- LIMA, C. A; FALEIRO, F. G; JUNQUEIRA, N. T. V; COHEN, K. D. O; GUIMARÃES, T. G. Características físico-químicas, polifenóis e flavonoides amarelos em frutos de espécies de pitaias comerciais e nativas do cerrado. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 35, n. 2, p. 565-570, 2013.
- LIRA, S. M; DIONÍSIO, A. P; HOLANDA, M.O; MARQUES, C. G; SILVA, G. S; CORREA, L. C; ZOCOLO, I. J. Metabolic profile of pitaya (*Hylocereus polyrhizus* (FAC Weber Britton & Rose) by UPLC-QTOF-MSE and assessment of its toxicity and anxiolytic-like effect in adult zebrafish. **Food Research International**, v. 127, p. 108701, 2020.
- LUO H, CAI Y, PENG Z, LIU T, YANG S. Chemical composition and in vitroevaluation of the cytotoxic and antioxidant activities of supercritical carbon dioxide extracts of pitaya (dragon fruit) peel. **Chemistry Central Journal**, v. 8, n. 1, p. 1, 2014.
- MAGALHÃES, R. S. C. **Plantas Alimentícias Não Convencionais (PANC): estudo etnobotânico no contexto da Associação Regional de Produtores**

- Agroecológicos da Região Sul-ARPASUL.** 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pelotas, Campão do Leão.
- MEYER, B. N., FERRIGNI, N. R., PUTNAN, J. E., JACOBSEN, L. B., NICHOLS, D. E., McL. AUGHLIN, J. Brine shrimp: A convenient general bioassay for active plant constituents. **Journal of Medical Plant Research**, v. 45, n.1, p. 31-34, 1982.
- MOLINA, D. J.; CRUZ, J. S. V.; QUINTO, C. D. V. Producción y expertación de la pitahaya hacia el mercado europeo. Monografía (Especialización en Finanzas). **Guayaquil: Facultad de Economía y Negocios.** 115p, 2009.
- MUNIZ, J. P. O., **Abelhas e a polinização da pitaya (*Hylocereus spp.*): implicações no vingamento, características físicas e físico-químicas dos frutos.** 2017. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) –Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.
- NOBEL P. S. **Environmental biology of agaves and cacti.** Cambridge Univ. Press, New York, 1988.
- NOBEL, Park S. Remarkable agaves and cacti. Oxford University Press, 1994.
- NUNES, E. N; SOUSA, A. S. B; LUCENA, C. M; SILVA, S. D. M; LUCENA, R. F. P; ALVES, C. A. B; ALVES, R. E. Pitaia (*Hylocereus sp.*): Uma revisão para o Brasil. Embrapa Agroindústria Tropical-Artigo em periódico indexado (ALICE), 2014.
- ONG Y.Y; TAN W.S; ROSFARIZAN M; CHAN W.S; TEY B. T. Isolation and identification of lactic acid bacteria from fermented red dragon fruit juices. **Journal of food science**, v. 77, n. 10, p. M560-M564, 2012.
- PARAGUASSU, R. R; SCHNEIDER, M. H; MAIA, P. C. C; BONATTI, J. Cultivo Residencial e Comércio de Plantas Alimentícias não Convencionais nas Cidades de Cuiabá e Várzea Grande, estado de Mato Grosso, Brasil. **Biodiversidade**, v. 18, n. 3, 2019.
- PEREIRA, M. C. **Avaliação de compostos bioativos em frutos nativos do Rio Grande do Sul.** 2011. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Departamento de PPGCTA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- ROCHA, R. B; PERON, A. P; SANTOS, F. K. S; MARQUES, M.M.M; SOUSA, M. E. S; OLIVEIRA, A. V. Toxic, cytotoxic and genotoxic potential of synthetics food flavorings. **Acta Toxicológica Argentina**, v. 26, p. 65-70, 2018.
- RUFINO, M. S. M. **Propriedades funcionais de frutas tropicais brasileiras não tradicionais.** 2008. Tese de Doutorado em Agronomia Fitotécnica. Universidades Federal Rural do Semi-Árido. Mossoró.

- SARMENTO, J. D. A. **Qualidade, compostos bioativos e conservação da pitaia (*Hylocereus polyrhizus*) no semiárido brasileiro.** 2017. Tese (Doutorado em Fitotecnia) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, 2017.
- SHAMI, N. J. I. E; MOREIRA, E. A. M. Licopeno como agente antioxidante. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 227-236, 2004.
- SILVA, I. D. A fruticultura e sua importância econômica, social e alimentar. **Anais Sintagro**, v. 11, n. 1, 2019.
- SILVA, A. C. C. **Pitaya: Melhoramento e produção de mudas.** 2014. Tese de Doutorado. Tese (Doutorado em Agronomia: Produção Vegetal) –Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal.
- SONG, H; ZHENG, Z; WU, J; LAI, J; CHU, Q; ZHENG, X. White pitaya (*Hylocereus undatus*) juice attenuates insulin resistance and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. **PLoS One**, San Francisco, v. 11, n. 2, p. 1-14, 2016.
- UTPOTT, M. **Desenvolvimento de farinha de pitaya de polpa Vermelha (*hylocereus polyrhizus*) e microcápsulas de Betalaínas como ingredientes alimentares.** 2019. Curso de Ciência e Tecnologia de Alimentos - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- WAECHTER, J. L. Epifitismo vascular em uma floresta de estinga do Brasil subtropical. **Ciência e Natura**, v. 20, n. 20, p. 43-66, 1998.
- WICHIENCHOT, S; JATUPORNPIPAT, M; RASTALL, R. A. Oligosaccharides of pitaya (dragon fruit) flesh and their prebiotic properties. **Food Chemistry**, v. 120, n. 3, p. 850-857, 2010.
- WOLFE, K. L; KANG, X; HE, X; DONG, M; ZHANG, Q; LIU, R. H. Cellular antioxidant activity of common fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 18, p. 8418- 8426, 2008.

# CAPÍTULO XX

## QUAIS OS IMPACTOS DO DIETILENOGLICOL NO FUNCIONAMENTO RENAL HUMANO?

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-20

Thiciano Sacramento Aragão<sup>1</sup>  
Affonso Henrique Sobreira Xavier<sup>1</sup>  
Ana El Ingre Verçosa de Lima<sup>1</sup>  
Natan Ricardo Cutrim Ramos<sup>1</sup>  
Sued Magalhães Moita<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

Os compostos utilizados pelas diversas categorias de indústrias têm enorme utilidade para o adequado funcionamento e para o progresso científico do mundo moderno. Entretanto, o mal uso de muitas dessas substâncias pode causar efeitos tóxicos e gerar danos irreversíveis à saúde humana, inclusive óbito. Nos últimos anos, o dietilenoglicol (DEG) tem sido divulgado nas mídias de modo recorrente, em virtude de sua toxicidade aliada a ocasionais eventos de ingestão de produtos preparados ou contaminados de forma acidental com essa substância e suas graves consequências para a saúde. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo realizar, por meio de pesquisa bibliográfica conduzida nos acervos científicos disponibilizados nas importantes bases de dados biomédicas MEDLINE, IBECS e EMBASE, uma análise crítica e informativa acerca dos impactos do dietilenoglicol no funcionamento renal, abordando importantes aspectos sobre o metabolismo do DEG, seu impacto na fisiologia renal, mecanismos fisiopatológicos do processo de intoxicação, além dos fundamentos acerca do diagnóstico e tratamento. Constatou-se que os indivíduos intoxicados por DEG devem ser submetidos a exames clínicos e laboratoriais para avaliação e acompanhamento clínico e iniciar prontamente o tratamento, uma vez que essa substância apresenta alto potencial indutor de lesão renal aguda, uma condição bastante grave para a saúde do paciente. Salienta-se a necessidade de novos estudos sobre o tema objeto desta revisão, visto o relativo pequeno número de trabalhos nas bases de dados a respeito da temática apresentada e considerando a gravidade dos efeitos tóxicos decorrentes do mau uso do DEG.

**Palavras-chave:** Dietilenoglicol. Lesão renal aguda. Toxicologia.



## 1. INTRODUÇÃO

A busca pela cura das doenças e o alívio dos sintomas dos adoentados sempre fez parte da história da humanidade. Até o início do século XX, predominava o uso de medicamentos de origem natural, os quais eram produzidos de maneira bastante artesanal e com tiragem limitada em pequenos estabelecimentos. Já no século XX, ocorreu um avanço considerável na busca por métodos de fabricação mais modernos de diversas substâncias químicas, inclusive de medicamentos, fato motivado pelas descobertas terapêuticas advindas do uso de antimicrobianos. A partir de então, tem predominado a produção industrial em larga escala e o preparo de produtos sintetizados quimicamente para a utilização nos mais diversos campos da ciência (COSTA, ALONZO, 2015).

Após o avanço da produção industrial e incorporação de produtos sintéticos na composição de fármacos, ocorreu notável aumento dos problemas relacionados aos efeitos tóxicos gerados por medicamentos. Caso emblemático ocorreu na década de 1930, nos Estados Unidos, quando mais de 100 mortes foram relacionadas à intoxicação por dietilenoglicol (DEG) contido em um xarope de sulfanilamida (COSTA, ALONZO, 2015).

O dietilenoglicol é um composto utilizado como solvente industrial ou anticongelante industrial, possuindo sabor adocicado e, ocasionalmente, pode ser ingerido de modo acidental por indivíduos de todas as idades, mas também perigosamente consumido em bebidas alcoólicas em uma tentativa de substituição do etanol (LANDRY *et al.*, 2015).

A intoxicação por dietilenoglicol é resultante de efeitos tóxicos da própria substância; contudo também podem surgir complicações oriundas do acúmulo gradativo de metabólitos provenientes da oxidação do composto original. Essa biotransformação acaba sendo responsável por um quadro de acidose metabólica potencialmente letal e pela denominada síndrome nefroneural (SNELLINGS, 2017).

Em razão da importância dos agravos relacionados a intoxicações por dietilenoglicol, o presente trabalho teve como objetivo realizar, por meio de pesquisa bibliográfica, uma análise crítica e informativa acerca dos impactos do dietilenoglicol no funcionamento renal, abordando importantes aspectos sobre o metabolismo do DEG,

seu impacto na fisiologia renal, mecanismos fisiopatológicos do processo de intoxicação, além dos fundamentos acerca do diagnóstico e tratamento.

## 2. METODOLOGIA

O presente capítulo é fruto de uma pesquisa bibliográfica, cujos resultados são apresentados através de abordagem narrativa de natureza qualitativa.

A pesquisa bibliográfica foi conduzida em importantes bases de dados de literatura biomédica: EMBASE (*Excerpta Medical dataBASE*), via Portal CAPES acesso CAFé; MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*), via PubMed; e IBECS (*Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud*). Para a localização dos artigos de interesse, foram utilizados os descritores “dietilenoglicol”, “lesão renal aguda”, “toxicologia” combinados pelo operador booleano AND, bem como seus correspondentes em inglês.

Foram incluídos artigos originais e de revisão publicados no recorte temporal compreendido pelos de anos 2009 até 2021, nos idiomas português e inglês. As publicações que não se adequaram aos critérios de seleção foram excluídas. Ademais, foi adicionado 1 trabalho coletado em outras fontes de pesquisa. Assim, foram selecionados 11 artigos científicos, os quais foram catalogados e fichados, para compor a revisão bibliográfica apresentadas neste capítulo.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. FARMACOCINÉTICA/TOXICOCINÉTICA DO DIETILENOLICOL

O dietilenoglicol (DEG) é um líquido xaroposo, incolor, de sabor adocicado, inodoro, da família dos álcoois, completamente solúvel em água. Sua meia-vida é de cerca 4 horas, mas dependendo de medidas terapêuticas que afetem sua biotransformação, esse tempo pode ser alterado (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2020). O DEG é usado principalmente como intermediário químico e tem usos menores como solvente ou anticongelante em diferentes tipos de produtos para consumo humano, e esses usos menores podem resultar em potencial exposição humana (SNELLINGS *et al.*, 2017).

O DEG possui absorção rápida e completa pela mucosa gástrica, além de rápida distribuição no volume de água corporal. Praticamente 2/3 do DEG é excretado inalterado na urina, e o restante é biotransformado através de reações oxidativas principalmente no fígado e, em taxas menores, nos rins. O DEG é biotransformado em 2-hidroxietoxiacetaldeído pela enzima álcool desidrogenase (ADH), depois em ácido 2-hidroxietoxiacético (HEAA) pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), podendo ser oxidado adicionalmente em ácido diglicólico (DGA) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2020; SCHEP *et al.*, 2009; LANDRY, MARTIN, MCMARTIN, 2011).

Em experimentos com ratos, o DEG foi encontrado amplamente distribuído predominantemente em regiões bem perfundidas. Após a administração de doses orais agudas, uma distribuição rápida (em 2,5 h) foi alcançada nos principais órgãos e tecidos. A ordem das concentrações relatadas foi: rim > cérebro > baço > fígado > músculo > gordura. O DEG atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, com concentração máxima sendo encontrada no cérebro dos animais dentro de 3-4 horas após a administração (LANDRY, MARTIN, MCMARTIN, 2011).

A meia-vida curta do DEG determina um rápido tempo para geração de metabólitos tóxicos. Na maioria dos casos de intoxicação por DEG que chegam à atenção dos serviços de saúde, já se passaram mais de 48 horas desde a ingestão e a maior parte do DEG já foi biotransformada ou eliminada pela urina (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2020; CONKLIN, 2014).

### 3.2. IMPACTOS DO DIETILENOGLICOL NA FISIOLOGIA RENAL

Com a biotransformação do dietilenoglicol pela ADH e pela ALDH, ocorrem a formação de dois metabólitos primários: ácido 2-hidroxietoxiacético e ácido diglicólico, respectivamente. Os estudos apontam que a principal molécula nefrotóxica ao organismo é o ácido diglicólico, o qual causará grandes alterações na fisiologia renal dependendo da quantidade de dietilenoglicol ingerida e biotransformada (LANDRY *et al.*, 2014).

Nesse contexto, o estudo de Landry *et al.* (2014) mostrou que ratos tratados com 10 g/Kg de dietilenoglicol apresentaram danos renais que consistiam em: degeneração de vacúolos nos túbulos contorcidos proximais, com marcações de destruição da arquitetura dessa área e morte celular por necrose multifocal, evidenciando que a

toxicidade renal do DEG está relacionada à geração do ácido diglicólico (LANDRY *et al.*, 2014).

O ácido diglicólico provoca intensas alterações observadas *in vitro*, como depleção de ATP, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio, inibição da succinato desidrogenase, provocando morte celular por necrose das células do túbulo contorcido proximal do néfron (LANDRY *et al.*, 2013; LANDRY *et al.*, 2011).

Portanto, o metabólito mais importante gerado a partir da biotransformação do dietilenoglicol é o ácido diglicólico, o qual pode desencadear diversas alterações localizadas nos néfrons, principalmente no túbulo contorcido proximal, provocando alterações graves nessas estruturas fundamentais para a manutenção do equilíbrio fisiológico do organismo humano (LANDRY *et al.*, 2013; LANDRY *et al.*, 2011). Logo, há a necessidade de estudos mais detalhados para explicar toda a trajetória dessa substância no organismo humano, principalmente para que seja possível entender as diversas variações na relação dosagem-sintomas dos pacientes que sofrem por ingestão accidental de dietilenoglicol.

### 3.3. MECANISMOS NEFROTÓXICOS DA INTOXICAÇÃO POR DEG

O processo agudo de lesão renal é um dos principais sinais clínicos da intoxicação por dietilenoglicol (DEG). O mecanismo fisiopatológico dessa injúria ainda está sendo descrito. Contudo, os estudos mais recentes associam as lesões renais ao metabólito ácido diglicólico (DAG) e não ao composto original (ROBINSON *et al.*, 2017).

O efeito primário decorrente do DAG gera apoptose, necrose e degeneração do túbulo convoluto proximal com espessamento de moderado a grave das vasculatura, sendo considerado um ponto crucial para compreender a intoxicação por DEG (CONRAD *et al.*, 2016; ROBINSON *et al.*, 2017). A morte celular ocorre devido ao acúmulo de cristais de oxalato de cálcio monoidratado. Essa reação tem como resultado a forte ligação entre o DAG e o cálcio, bem como entre outros cátions divalentes. A nível celular, a literatura demonstra que o processo patológico é resultado da alteração na permeabilidade transitória mitocondrial (MPT) (CONRAD *et al.*, 2016).

A sugestão de mecanismo associado à nefrotoxicidade por DGA é que ele atua de forma indireta na MPT por meio da forte inibição desse processo devido à sua

capacidade de quelação que reduz a quantidade livre de cálcio, tendo em vista que esse mecanismo é dependente do elemento em questão (CONRAD *et al.*, 2016).

O fluxo de DGA pelo túbulo proximal é comprometido fazendo com que o composto se acumule no organismo. Desse modo, Robinson *et al.* (2017) indicam que o transporte do metabólito em questão ocorre por meio de uma variedade de transportadores de ânions orgânicos (OATs), tendo em vista que o DAG se configura como uma molécula orgânica por ser um dicarboxilato com quatro carbonos. Vale ressaltar que a função primordial dos OATs é a eliminação de xenobióticos, principalmente daqueles que resultantes de biotransformação, como é o caso do ácido diglicólico (ROBINSON *et al.*, 2017).

Ainda com base no acúmulo de DAG, a proteína KIM-1 é um biomarcador urinário que pode ser encontrado em danos renais após lesão do túbulo proximal. A detecção desse composto demonstra um mecanismo que indica a existência de evento associado a uma saturação renal lenta, visto que esse marcador biológico pode ser encontrado na urina apenas após 36 horas da intoxicação e com maior evidência com 48 horas (ROBINSON *et al.*, 2017).

À luz dessas considerações, ainda é necessário compreender a forma exata de atuação do DAG na quelação de cálcio (CONRAD, *et al.*, 2016). Desse modo, é preciso estudar de forma detalhada os processos envolvidos pela intoxicação decorrente do contato com ácido diglicólico. Apesar disso, os estudos que embasaram a presente revisão de literatura já demonstram indicativos coerentes dessa interação e permitem entender um pouco desse processo elucidativo do mecanismo fisiopatológico em questão.

### 3.4. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Para realização de um bom diagnóstico da intoxicação por DEG e afastar outras causas dos sinais e sintomas aparente, é preciso pautar-se em dois pilares, o exame clínico e os exames laboratoriais, este último utilizado como confirmatório. Inicialmente, a anamnese detalhada do paciente, incluindo seus hábitos e detalhes sobre seu consumo de alimentos, contatos com substâncias químicas e atividades ocupacionais devem ser considerados. Além disso, o tempo de evolução do quadro e como ele tem sido apresentando são de grande valia para desenvolver o raciocínio clínico. Para melhor

explicitar as manifestações clínicas desse tipo de contaminação, no ano de 2020, foi desenvolvido pela Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais um documento que dividiu em três fases esse processo patológico, as quais serão descritas a seguir (BRASIL, 2020).

Na fase 1, são observadas as manifestações iniciais, caracterizadas por sintomas gastrointestinais como dor abdominal, náusea, vômitos e em alguns casos presença de diarreia. No entanto, esta fase pode ocorrer de forma mais tardia, após 48 horas, quando ocorre a ingestão de DEG concomitantemente com o etanol. Alguns pacientes podem apresentar alterações psicológicas e neurológicas manifestas como confusão mental, sonolência, hipotensão, depressão respiratória e até rebaixamento chegando a coma. Podem ser encontrados nessa situação quadros de acidose metabólica em virtude das disfunções renais e/ou intestinais (BRASIL, 2020).

Na fase 2, período de 1 a 3 dias após a exposição inicial, caso o paciente continue a ingerir o DEG, os sintomas gastrointestinais tendem a se intensificar, levando a aumento do quadro de acidose metabólica, hipercalemia e hiponatremia e outros distúrbios hidroeletrolíticos, oliguria e anúria, além da elevação sérica da creatinina. Em outros poucos casos pode ocorrer lesão hepática, evoluindo para hipertensão, taquicardia, arritmia e pancreatite (BRASIL, 2020).

Na fase 3, pode-se observar sua caracterização por alterações neurológicas, manifestadas após o período de 5 dias da ingestão de DEG, podendo permanecer por algumas semanas. Nessa situação podem ser encontradas diversas alterações, dentre elas destacam-se a paralisia facial, neurite óptica, paralisia do nervo facial ou bulbar e coma, outrossim, tem a capacidade de causar fraqueza da musculatura respiratória podendo levar a depressão ou parada respiratória, além disso, o paciente apresenta-se com fraqueza bilateral em membros superiores, inferiores ou ambos (BRASIL, 2020).

Para confirmação laboratorial, são indicadas a dosagem plasmática de DEG, coleta de líquido cefalorraquidiano e urina, se diurese presente, sorologia para diagnóstico diferencial de acordo com as orientações do Centro de Informações Estratégicas de Vigilância em Saúde. Por fim, é válida a execução do exame neurológico com avaliação oftalmológica e das funções neuronais (BRASIL, 2020).

No que tange o tratamento, deve-se atentar inicialmente ao manejo da via aérea do paciente, dando-lhe o suporte avançado de vida. Em até 1 hora após a ingestão do

DEG, pode ser realizada lavagem gástrica, no entanto, não deve ser oferecido carvão ativado nesses casos. Ademais, a monitoração permanente da glicemia capilar deve ser mantida com bom índice de hidratação, sendo utilizado o ECG para acompanhamento do indivíduo nessa condição. Na ocorrência de lesão renal, deve-se atentar a utilização da hemodiálise, principalmente em casos de grave contaminação, sendo esta efetiva na remoção da substância do organismo, além de corrigir as possíveis alterações metabólicas. Essa técnica deve ser mantida até a acidose desaparecer e os níveis sistêmicos de DEG desaparecerem (BRASIL, 2020).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As manifestações renais da intoxicação por ingestão de DEG é um importante achado desse processo patológico. Dentre essas, destaca-se com grande ênfase a lesão renal aguda, caracterizada por afetada diretamente o túbulo convoluto proximal do néfron. Por isso, essa substância desempenha um forte papel agressor para esses órgãos, exibindo drástico potencial de destruição das funções dos rins. Falhas no funcionamento renal causam impacto na fisiologia do organismo como um todo, culminando em importantes manifestações clínicas sistêmicas que podem evoluir com graves quadros clínicos, potencialmente irreversíveis e fatais.

Ademais, ressalta-se a necessidade de novos estudos sobre o tema objeto desta revisão, visto o relativo pequeno número de trabalhos localizados mesmo em importantes bases de dados biomédicas a respeito da temática.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL, Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Nota técnica nº02/coes-ses/mg **Protocolo de intoxicação exógena por dietilenoglicol (DEG)**. Belo Horizonte – MG, 2020.
- CONKLIN, L. *et al.* Long-term renal and neurologic outcomes among survivors of diethylene glycol poisoning. **JAMA Intern Med.** v. 174, n.6, p.912-7, 2014.
- CONRAD, T. LANDRY, G. M. AW, T. Y. NICHOLS, R. McMARTIN, K. E. Diglycolic acid, the toxic metabolite of diethylene glycol, chelates calcium and produces renal mitochondrial dysfunction in vitro. **Clin Toxicol (Phila)**. v.54, n.6, p.501-511, jul. 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002734/>>. Acesso em: 5 ago. 2021.

COSTA, A. O. ALONZO, H. G. A. Casos de exposições e Intoxicações por medicamentos registrados em um Centro de Controle de intoxicações do interior do Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, p.52-60, 2015.

LANDRY, G. M. MARTIN, S. M. McMARTIN, K. E. Diglycolic acid is the nephrotoxic metabolite in diethylene glycol poisoning inducing necrosis in human proximal tubule cells in vitro. **Toxicol Sci.** v.124, n.1, p.35-44, 2011.

LANDRY, G. M. et al. Diglycolic acid inhibits succinate dehydrogenase activity in human proximal tubule cells leading to mitochondrial dysfunction and cell death. **Toxicology Letters**, v.221, n.3, p.176-184, 2013. ISSN 0378-4274, Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.231>>.

LANDRY, G. M. et al. Diethylene glycol-induced toxicities show marked threshold dose response in rats. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.282, n.3, p.244-251, 2015. ISSN 0041-008X. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.12.010>>.

LANDRY, G. M. et al. Diglycolic acid is the nephrotoxic metabolite in diethylene glycol poisoning inducing necrosis in human proximal tubule cells in vitro. **Toxicol Sci.**, v.124, n.1, p. 35-44, 2011. doi: 10.1093/toxsci/kfr204.

ROBINSON, C. N. et al. In-vivo evidence of nephrotoxicity and altered hepatic function in rats following administration of diglycolic acid, a metabolite of diethylene glycol. **Clinical Toxicology (Philadelphia, PA.)**, [s. l.], v.55, n.3, p.196–205, 2017. Disponível em: <<http://search-ebscohost-com.ez76.periodicos.capes.gov.br/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=28074668&lang=pt-br&site=ehost-live>>. Acesso em: 5 ago. 2021.

SCHEP, L. J. et al. Diethylene glycol poisoning. **Clin Toxicol (Phila)**. v.47, n.6, p.525-35, 2009.

SNELLINGS, W. M. et al. Human health assessment for long-term oral ingestion of diethylene glycol. **Regul Toxicol Pharmacol**. v.87, p.S1-S20, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Nota técnica e orientações da Sociedade Brasileira de Nefrologia e seu Departamento de Injúria Renal Aguda, sobre Intoxicação por Dietilenoglicol. **Associação Médica Brasileira**. São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://arquivos.sbn.org.br/uploads/19a10e05-oficio-hoje.pdf>>.

# CAPÍTULO XXI

## INTOXICAÇÕES POR DOMISSANITÁRIOS E SANITIZANTES USADOS NA PREVENÇÃO DA COVID-19

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-21

Franklin de Castro Alves Neto<sup>1</sup>  
Laiane Meire Oliveira Barros<sup>1</sup>  
Maria Nayane Silva de Oliveira<sup>1</sup>  
Talita Ponte Mendes<sup>1</sup>  
Viviane Sthefanni Alves Rabelo<sup>1</sup>  
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará - UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará - UECE

### RESUMO

Diante do contexto pandêmico que assola o mundo desde o final do ano de 2019 - início de 2020, em que a infecção causada pelo vírus SARS-CoV-2 traz o risco iminente de desenvolvimento de uma doença respiratória aguda grave (a COVID-19), o medo de contrair a doença, a fabricação inadequada de produtos higienizantes e a necessidade de isolamento social – que faz com que as pessoas fiquem mais tempo em suas residências –, são fatores que contribuem para o aumento dos casos de intoxicação por domissanitários. Uma pesquisa bibliográfica foi realizada com o intuito de identificar intoxicações associadas à utilização de produtos de higienização e domissanitário usados contra o SARS-CoV-2. A epidemiologia das intoxicações por produtos de limpeza no contexto da pandemia foi apresentada de modo descritivo considerando as faixas etárias acometidas, as características das intoxicações, os principais produtos envolvidos, as vias de exposição, o quadro clínico e a conduta e prognóstico. Devido à novidade do tema, houve dificuldade para se encontrar artigos científicos a respeito, especialmente sobre domissanitários, a partir do quê sugere-se que pesquisas sejam realizadas para investigar melhor esta temática. Ao mesmo tempo, consideramos que as agências reguladoras devem intensificar suas medidas de fiscalização e disseminar amplamente a forma adequada de sanitizantes e domissanitários como medida profilática das intoxicações por uso inadequado destes produtos.

**Palavras-chave:** Pandemia. Produtos. Higienização. Domissanitário.



## 1. INTRODUÇÃO

O surto da *coronavirus disease 2019* (COVID-19), que se originou em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, impactou profundamente a vida das pessoas ao redor do mundo. Em pouco tempo o SARS-CoV-2, vírus causador da doença, se espalhou, infectando milhões de pessoas e dando proporções pandêmicas para essa nova enfermidade (RAI, ASHOK, AKONDI, 2020).

Segundo Li et al. (2020), o surto da COVID-19 é causado por um novo coronavírus altamente patogênico (SARS-CoV-2) e, devido a esse fato associado a potencial letalidade, foram recomendadas medidas de prevenção pela Organização Mundial da Saúde (OMS), dentre as quais, a sanitização das mãos com água e sabão ou álcool a 70% e a limpeza das superfícies com produtos higienizadores (GERLACH et al. 2020).

No entanto, o medo desproporcional de contrair a COVID-19, o qual Erburu-Iriarte et al. (2021) denominaram de “coronafobia”, pode resultar no uso inadequado de medidas preventivas, como o uso excessivo ou inadequado de produtos de limpeza, levando a quadros de intoxicações sérias (ERBURU-IRIARTE et al., 2021). Atrelado a isso, houve uma grande disseminação de notícias falsas sobre formas de prevenção e tratamento da COVID-19, impulsionadas por mídias sociais e até mesmo por líderes políticos, que trouxe sérios impactos para a saúde dos indivíduos que optaram por seguir o caminho da desinformação, bem como para a saúde pública. Como exemplo destas falsas notícias, no Irã, circulou a notícia que afirmava que a ingestão de álcool (metanol) junto com alvejante ajudava a curar a doença por coronavírus, levando a casos graves de intoxicações em mais de 2000 pessoas naquele país. Nos Estados Unidos da América (EUA), outra notícia falsa sugeria o uso de injeção de desinfetantes para tratar pacientes com COVID-19, ocorrendo, no país, um aumento de cerca de 20% nas ligações para centros de intoxicação relacionadas a desinfetantes e outros produtos de limpeza em comparação ao ano de 2019 (REIHANI et al., 2021; NEUFELD et al., 2020).

Com o isolamento social, as pessoas passaram a permanecer por mais tempo em suas residências, ficando, portanto, mais expostas a produtos de limpeza e a toxicidade destes, sendo a população pediátrica a mais suscetível a exposições não intencionais, o que já é um achado importante antes mesmo da pandemia, o que torna imprescindível o cuidado redobrado com produtos, dificultando o acesso a eles pelas crianças, as quais

podem ingeri-los e sofrerem com quadro de intoxicação grave (SUAREZ-LOPEZ et al., 2021). Além disso, houve um crescimento de ingestão intencional de domissanitários por adultos, como tentativa de suicídio, entrando para as estatísticas de aumento das ligações para centros de controle de intoxicações durante a pandemia da COVID-19 (GRASSO, 2020; HANNA, ZKI, TZIOUMI, 2020).

Outrossim, com o aumento da demanda por álcool e outros produtos de desinfecção, a fabricação deles começou a ser feita sem os devidos critérios de controle de qualidade, por vezes contendo substâncias tóxicas, como o metanol, o que também contribuiu com inúmeros quadros de intoxicação por domissanitários ao redor do mundo (IRANPOUR, FIROOZI, HASELI, 2020).

A pandemia de COVID-19 tornou-se, portanto, um grande risco à saúde humana tanto em relação à infecção viral como pelo impacto humano e ambiental atrelado ao aumento do uso de produtos de limpeza (HRUBEC et al., 2021).

O objetivo da presente pesquisa foi realizar um levantamento bibliográfico acerca das intoxicações relacionadas às medidas de enfrentamento à COVID-19 com o fito de alertar e propor medidas de combate ao uso inadequado de domissanitários.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo foi conduzido a partir da seguinte pergunta de pesquisa: “Quais são as características das intoxicações causadas por domissanitários/desinfetantes usados contra o SARS-CoV-2/a COVID-19?”.

Para responder à pergunta formulada, foi conduzida uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados EMBASE, *ScienceDirect*, SCOPUS, LILACS e MEDLINE. Devido à novidade do tema e consequente escassez esperada de estudos, não foram aplicados filtros. Os termos de busca usados e o número de artigos encontrados em cada base estão elencados na Tabela 1. Usou-se um critério de inclusão único, que consistiu na seleção de estudos que contivessem informações a respeito de intoxicações por domissanitários ou desinfetantes usados contra o SARS-CoV-2/a COVID-19”.

Tabela 1 – Termos de busca usados e número de artigos encontrados em cada base de dados

BASE	ESTRATÉGIAS DE BUSCA	NÚMERO DE ARTIGOS ENCONTRADOS
EMBASE	('disinfectant agent'/exp OR 'topical antiinfective agent'/exp) AND 'toxicity and intoxication'/exp AND ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp)	105
ScienceDirect	("Sanitizers" OR "Disinfectants" OR "Anti-infective agents") AND ("Toxicity" OR "Intoxication") AND ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2")	521
SCOPUS	("Sanitizers" OR "Disinfectants" OR "Anti-infective agents") AND ("Toxicity" OR "Intoxication") AND ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2")	62
LILACS	(Desinfetantes) AND (Toxicidade) AND (COVID-19)	9
MEDLINE	("Hand sanitizer" OR "Disinfectants"[Mesh] OR "Anti-Infective Agents, Local"[Mesh]) AND "Toxicity" AND ("child" OR "children") AND ("COVID-19" OR "SARS-CoV-2")	6
<b>TOTAL</b>		703

Fonte: Autoria própria.

A partir das estratégias de busca, foram encontrados, inicialmente, 703 artigos. Após a leitura dos resumos e textos na íntegra, seguida de debate entre os autores para sanar eventuais divergências, foram selecionados, efetivamente, 38 trabalhos para a construção desta revisão de literatura.

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES POR DOMISSANITÁRIOS NO CENÁRIO DA COVID-19

##### 3.1.1. BREVE PANORAMA GLOBAL DA EXPOSIÇÃO A PRODUTOS DE LIMPEZA

No contexto da pandemia de COVID-19, algumas ações têm sido implementadas a fim de evitar a transmissão do SARS-CoV-2, dentre elas, a utilização intensificada de produtos de limpeza e sanitizantes, tanto no ambiente quanto em uso individual. Segundo Milella et al. (2021), as medidas de restrição impostas na Itália, podem explicar a elevação da exposição a produtos de uso doméstico e de limpeza no país. Neste

contexto, o Centro de Controle de Envenenamentos italiano verificou uma diminuição das chamadas feitas pelas unidades de saúde e um aumento das ligações domiciliares, com intoxicações predominantemente não intencionais causadas por utilização de produtos domissanitários e de limpeza (MILELLA et al., 2021).

No Centro de Controle de Dammam, na Arábia Saudita, ocorreu aumento significativo das ligações relacionadas à exposição a desinfetantes para as mãos durante o primeiro semestre de 2020, especialmente em crianças pré-escolares (MAHMOUD; AL-MAZROUA; AFIFY, 2021).

As exposições a desinfetantes e higienizadores para as mãos predominaram na faixa-etária pediátrica, sobretudo na fase pré-escolar (0-5 anos) no ano de 2020 (MAHMOUD; AL-MAZROUA; AFIFY, 2021; HERRERA-MELENDEZ; ACQUARONE; KREUTZ, 2021; CASEY; DUGGAN, 2021). Fato alarmante, pois, crianças menores são suscetíveis a apresentarem quadros mais graves de intoxicação devido a fatores farmacocinéticos, como estoque de glicogênio hepático reduzido (HAKIMI; ARMSTRONG, 2020). Assim, os responsáveis devem tomar conhecimento acerca dos perigos em potencial desses produtos, aumentando a vigilância no ambiente doméstico.

Belova et al. (2021) identificaram também aumento de 23% no número de pessoas admitidas por intoxicações com idades entre 30 e 39 anos, bem como uma redução de 7% de pacientes com mais de 50 anos.

### **3.2. PERFIL DAS INTOXICAÇÕES POR SANITIZANTES E DOMISSANITÁRIOS NO CONTEXTO DA COVID-19**

#### **3.2.1. PRINCIPAIS PRODUTOS ENVOLVIDOS**

Diante da necessidade de se combater a transmissão do vírus SARS-CoV-2, as populações têm sido orientadas a utilizar medidas rigorosas de higienização para as mãos que incluem a lavagem repetida das mãos com água e sabão, haja vista a propagação da COVID-19 através de partículas de aerossóis de saliva espalhadas no ar presentes em superfícies e objetos (JAIROUN et al., 2021). Na ausência de água e sabão disponíveis, o uso de desinfetantes para as mãos com pelo menos 60% de álcool pode ser usado alternativamente (PATIDAR et al., 2020).

Segundo McCulley et al. (2021), desinfetantes contendo, metanol, etanol e etilenoglicol em sua composição estão frequentemente sendo utilizados para a

higienização das mãos na atual pandemia. Embora sejam relativamente não tóxicos em sua forma de origem, podem desencadear elevada toxicidade após serem metabolizados pela enzima álcool desidrogenase (CALHOUN; GOEL; HIPPENSTEEL, 2021).

### **3.2.1.1. METANOL**

Durante a pandemia de COVID-19, ocorreram vários surtos de toxicidade do metanol (OVERBEEK et al., 2021). De acordo com Khalili, Sadati e Jahanbani-Ardakani (2020), no Irã, a intoxicação relacionada a esse álcool tem como uma das justificativas o pensamento equivocado de algumas pessoas no que diz respeito à proteção da doença COVID-19 pela ingestão de álcool. Além disso, outra justificativa está relacionada à mistura de metanol com alvejante de uso diário, o que permite a não distinção deste com o próprio etanol. Ainda segundo os autores, o período de quarentena proporcionou um aumento do tempo livre e, consequentemente, da ingestão de bebidas alcoólicas. É importante ressaltar que o metanol é um subproduto da fermentação de bebidas alcoólicas, e os indivíduos podem ser expostos quando bebem álcool que não teve o componente metanol efetivamente removido” (OVERBEEK et al., 2021).

Conforme Welle, Medoro e Warrick (2021), produtos obtidos por meio de fontes alternativas e de procedência duvidosa, podem, accidentalmente ou propositalmente, conter metanol. Um surto de intoxicação no sudoeste dos Estados Unidos ocorreu em decorrência da contaminação de desinfetantes domésticos com metanol.

### **3.2.1.2. ETANOL**

De acordo com Patidar et al. (2020), a ingestão de pequenas quantidades de desinfetante para as mãos com uma concentração elevada de etanol causa toxicidade em crianças. O autor retrata o caso de uma criança de 5 anos que, após ser exposta a desinfetante contendo 70% de etanol, manifestou intoxicação alcoólica aguda. Dessa forma, a intoxicação por etanol em pacientes pediátricos pode representar um desafio clínico e ser difícil de identificar sem uma história explícita (HANNA, ZXI, TZIOUMI, 2020).

Segundo Timothy et al. (2021), devido à crescente demanda por produtos de higiene, permitiu-se o uso de formulações de produtos para as mãos a base de etanol de grau técnico, uma vez que as agências do Canadá e dos Estados Unidos consideraram o etanol seguro, o que pode contribuir para diminuir a transmissão de doenças.

Contudo, o mesmo autor ressalta que é necessário que precauções sejam adotadas a fim de garantir a segurança destes produtos para uso.

### **3.2.2. VIAS DE EXPOSIÇÃO**

De acordo com Crescioli et al. (2021), em um centro de controle de intoxicações italiano, na análise das chamadas recebidas, a principal via de exposição a domissanitários e sanitizantes foi a via oral, seguida da via inalatória. Conforme McCulley et al. (2021), a pesquisa feita pelo Sistema Nacional de Dados de Envenenamento da Associação Americana de Centros de Controle de Venenos (AAPCC) confirma a via oral como a mais frequente nas intoxicações; entretanto, a segunda via mais frequente neste estudo consistiu na via ocular. Rosenman et al. (2021) corroboram outros autores no que concerne a via de exposição mais frequente; em estudo realizado no *Michigan Poison Center* (MiPC), a ingestão consistia na via de exposição mais comum, seguida da cutânea, inalatória e ocular. Já para Timothy et al. (2021), os produtos para esfregar as mãos à base de álcool (ABHRs) têm como principal via de exposição a absorção dérmica e, como segunda, a inalação.

### **3.2.3. QUADRO CLÍNICO**

O crescente aumento na frequência e quantidade de uso de produtos para higienizar as mãos em decorrência de uma maior preocupação com a disseminação do vírus SARS-CoV-2, pode representar riscos à saúde, pois tais substâncias apresentam toxicidade potencialmente fatal em casos extremos (MAHMOOD et al., 2020). Ataxia, confusão mental, perda de equilíbrio, vertigem e náuseas foram sintomas observados em criança com intoxicação alcoólica aguda após lamber desinfetante para as mãos. Além desses sintomas, hipoglicemia, convulsões, coma e morte também podem ocorrer (PATIDAR et al., 2020). Adicionalmente, casos de ceratopatia tóxica após contato com gel para mãos à base de álcool (ABHS) foram reportados em crianças, com quadros de fotofobia severa e edema na pálpebra, quemose conjuntival, isquemia e lesão na córnea (YANGZES; GREWAL; GAILSON, 2021).

Babic, Turk e Macan (2020) referem que irritação de pele, olhos e mucosas podem resultar da exposição a componentes frequentemente encontrados nos desinfetantes de mãos, como o etanol, álcool isopropílico e clorexidina. Esses efeitos adversos decorrem da capacidade do álcool de desnaturar proteínas e lipídeos

presentes na pele (AODAH et al., 2021). Adicionalmente, Hakimi e Armstrong (2020) enumeram diversos autores que apontam como efeitos da exposição à géis para mãos à base de álcool (ABHS) irritação ocular e oral, vômito, dermatite de contato irritante, tosse, dor abdominal e, dependendo da quantidade, via e tempo de exposição, coma, convulsões, acidose metabólica e depressão respiratória.

Os autores mencionados reiteram que embora o uso adequado de álcool em gel seja geralmente seguro, a ingestão ou a exposição ocular podem provocar toxicidade, especialmente entre crianças. Corroborando com essa afirmação, o Centro de Controle da Associação Americana de Venenos reconhece que mesmo quantidades pequenas de álcool podem causar intoxicação em crianças podendo provocar confusão, vômito e sonolência, e em casos graves, parada respiratória e morte (MAHMOOD et al., 2020).

Os produtos de limpeza em geral também podem provocar diversos sintomas, tais como irritação das vias aéreas ou problemas respiratórios, lesões na epiderme ou córnea, tontura, cefaleia, náuseas e vômitos (CRESCIOLI et al., 2021). Reações cutâneas também foram relatadas devido ao contato direto com germicidas, como irritação, dermatite de contato, inflamação e queimação em casos mais graves (GOH; MING; WONG, 2020).

### ***3.2.3.1. QUADRO CLÍNICO DA INTOXICAÇÃO POR METANOL***

O metanol é uma substância que pode estar presente nos desinfetantes para as mãos que apresenta grandes riscos à saúde humana, como cegueira e doenças renais (OMS, 2020). Diferentemente de outros álcoois usados nos desinfetantes para as mãos, o metanol pode causar intoxicação pela via dérmica e não somente pela via oral (DEAR; GREAYSO; NIXON, 2020).

Considerando os impactos do metanol no organismo, os principais efeitos observados são: cegueira (KOCHGAWAY et al., 2020), dor abdominal, vômitos, visão borrosa, convulsões (OVERBEEK et al., 2021), sintomas gastrointestinais, hemorragia cerebral, acidose metabólica, perda de consciência (SIMANI et al., 2020), insônia, declínio cognitivo, parkinsonismo, lesões cerebrais e incapacitações permanentes (ERBURU-IRIARTE et al., 2021), alterações comportamentais, hipotensão, taquicardia, alterações no reflexo pupilar, coma, falência múltipla de órgãos (CALHOUN; GOEL;

HIPPENSTEEL, 2021), parada cardíaca (OVERBEEK et al., 2021) e morte (WELLE; MEDORO; WARRICK, 2021).

Intoxicações por álcool metílico são mais frequentes e graves em pacientes etilistas (CALHOUN; GOEL; HIPPENSTEEL, 2021; OVERBEEK et al., 2021). Calhoun, Goel e Hippenstein (2021) relataram um caso grave de envenenamento secundário à ingestão de desinfetante contendo metanol em um paciente de 54 anos com histórico de etilismo. Este paciente apresentou quadro clínico de acidose metabólica com ânion gap aumentado e manifestações relacionadas a ação sobre o sistema nervoso central, como embriaguez, convulsões, além de mudanças no comportamento, hipotensão, taquicardia, pupilas fixas, midriáticas e assimétricas e defeito pupilar aferente relativo, evoluindo para estado comatoso e falência múltipla de órgãos. Outro evento semelhante foi descrito por Overbeek et al. (2021) em junho de 2020. Um homem de 27 anos com histórico de internação recente em clínica de reabilitação para dependentes químicos, apresentou, inicialmente, dor abdominal, vômitos e visão borrada, após entrada hospitalar, mostrou-se irresponsivo e teve múltiplas convulsões, evoluindo com parada cardíaca, após ressuscitação permaneceu em estado de choque profundo e necessitou ser transferido para hospital terciário.

De acordo com Timothy et al. (2021) o metanol está entre os possíveis contaminantes dos ABHS (álcool em gel) com maior potencial que o etanol de gerar danos ao organismo devido ao risco de toxicidade aguda quando ingerido, que pode ser agravado por doenças de base e efeitos de aditivos. Ademais, essa substância é tóxica mesmo em doses baixas (até 15 ml) (WELLE; MEDORO; WARRICK, 2021). Nesse contexto, é importante o reconhecimento e tratamento precoces para um desfecho favorável (CALHOUN; GOEL; HIPPENSTEEL, 2021).

### ***3.2.3.2. QUADRO CLÍNICO DA INTOXICAÇÃO POR ETANOL***

Manifestações clínicas como neuropatia óptica, cegueira, hiperemia, edema do nervo óptico, irritação da pele, olhos e mucosas, assim como intoxicações alcoólicas, têm sido observados após a exposição ao etanol (KHALILI, SADATI, JAHANBANI-ARDAKANI, 2021; MAHMOUD; AL-MAZROUA; AFIFY, 2021).

Hanna, Zxi e Tzioumi (2020) descreveram redução na Escala de Coma de Glasgow, diplopia, tontura e fala arrastada em criança intoxicada após ingestão de

higienizador de mãos contendo etanol. Ressecamento, rachadura, vermelhidão e coceira foram relatados por Ghafoor et al. (2021) em consequência do contato prolongado com essa substância.

Segundo Mahmood et al. (2020) existem dificuldades em determinar a dose tóxica do álcool etílico utilizado em higienizadores de mãos, pois cada indivíduo apresenta tolerância e reações diferentes e a toxicidade sistêmica mínima é um dos efeitos possíveis após a ingestão ou contato da pele com essa substância química. Assim, é prudente utilizar com cautela os desinfetantes com etanol e dificultar o acesso das crianças a esses produtos.

### **3.2.4. CONDUTA CLÍNICA**

Na intoxicação pelo metanol, segundo Oveerbeek et al. (2021), o manejo inicial deve ser feito pela inibição da enzima álcool desidrogenase (ADH) por meio do uso de etanol ou de fomepizol, este com menor disponibilidade, mas bem tolerado e com poucos efeitos colaterais. Também podem ser usadas terapias de substituição renal, como a hemodiálise, a qual ajuda na correção da acidose metabólica associada ao quadro. Holzman et al. (2021) relatam que, mesmo com esforços máximos de tratamento, todos os pacientes acompanhados em seu estudo morreram e tinham altas concentrações séricas de metanol, resultado constatado apenas no *post mortem*. Desse modo, é possível concluir que o atendimento inicial rápido e objetivo, assim como a quantidade ingerida de toxicante, são determinantes para o prognóstico do quadro.

No tocante ao etanol, em casos com grave risco de vida, é possível lançar mão da hemodiálise, mas a base do tratamento consiste no suporte baseado na apresentação clínica para prevenção de complicações mais severas, tanto em adultos quanto em crianças (LIM et al., 2020; PATIDAR et al. 2020).

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A “coronafobia” despertou, mundialmente, o consumo e utilização desenfreada de produtos de limpeza e higienização de ambientes, objetos e de higiene corporal, acarretando o aumento de intoxicações por estes produtos. Devido à novidade do tema, torna-se imprescindível a continuidade da produção de trabalhos a respeito. Cabe ressaltar que a desinformação é um fator considerável para o aumento dos casos de

intoxicação e, desse modo, agências reguladoras devem intensificar suas medidas de fiscalização e disseminar amplamente a forma adequada de uso desses produtos.

## REFERÊNCIAS

- AODAH, Alhassan H. et al. Preparation and evaluation of benzalkonium chloride hand sanitizer as a potential alternative for alcohol-based hand gels. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 2021.
- BABIĆ, Željka; TURK, Rajka; MACAN, Jelena. Toxicological aspects of increased use of surface and hand disinfectants in Croatia during the COVID-19 pandemic: a preliminary report. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 71, n. 3, p. 261, 2020.
- BELOVA, Maria V. et al. Acute poisoning in Moscow during COVID-19 restrictive measures. **Clinical Toxicology**, p. 591-592, 2021.
- CALHOUN, K. M.; GOEL, K.; HIPPENSTEEL, J. A. Methanol Toxicity: An Unintended Consequence of the COVID-19 Pandemic. In: **TP47. TP047 Covid and Ards Case Reports**. American Thoracic Society, 2021. p. A2433-A2433.
- CASEY, Patricia; DUGGAN, Edel. Unintended consequences of public health measures: exposures to alcohol-based hand sanitisers during the COVID-19 pandemic 2020. **Clinical Toxicology**, p. 592-592, 2021.
- CRESCIOLI, Giada et al. Exposures and suspected intoxications during SARS-CoV-2 pandemic: preliminary results from an Italian poison control centre. **Internal and Emergency Medicine**, p. 1-6, 2021.
- DEAR, K.; GRAYSON, L.; NIXON, R. Potential methanol toxicity and the importance of using a standardised alcohol-based hand rub formulation in the era of COVID-19. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, n. 1, p. 1-3, 2020.
- ERBURU-IRIARTE, Markel et al. Chronic severe methanol intoxication after repeated mask cleansing due to fear of COVID-19: A new risk of coronaphobia. **European Journal of Neurology**, 2021.
- GERLACH, Michaela et al. Rapid SARS-CoV-2 inactivation by commonly available chemicals on inanimate surfaces. **The Journal of hospital infection**, v. 106, n. 3, p. 633, 2020.
- GHAFOOR, Dawood et al. Excessive use of disinfectants against COVID-19 posing potential threat to living beings. **Current Research in Toxicology**, 2021.
- GOH, Choon Fu; MING, Long Chiau; WONG, Li Ching. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic. **Clinics in Dermatology**, 2020.

- GRASSO, Anna et al. Toxicovigilance during the COVID-19: attention to poisoning related to disinfection. **Minerva Anestesiologica**, 2020.
- HAKIMI, Amir A.; ARMSTRONG, William B. Hand sanitizer in a pandemic: wrong formulations in the wrong hands. **The Journal of Emergency Medicine**, v. 59, n. 5, p. 668-672, 2020.
- HANNA, Sandra; ZWI, Karen; TZIOUMI, Dimitra. Morbidity in the COVID-19 era: Ethanol intoxication secondary to hand sanitiser ingestion. **Journal of Paediatrics and Child Health**, 2020.
- HERRERA-MELENDEZ, A.; ACQUARONE, D.; KREUTZ, R. Cases of exposure to disinfectants from children under 6 years of age in Germany during the COVID-19 pandemic-An analysis of reported cases in the Charite Poisons Information Centre. In: **Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology**. ONE NEW YORK PLAZA, SUITE 4600, NEW YORK, NY, UNITED STATES: SPRINGER, 2021. p. S55-S55.
- HOLZMAN, Sarah Denise et al. (2021) Death by hand sanitizer: syndemic methanol poisoning in the age of COVID-19, **Clinical Toxicology**, 2021. DOI: 10.1080 / 15563650.2021.1895202
- HRUBEC, Terry C. et al. Altered toxicological endpoints in humans from common quaternary ammonium compound disinfectant exposure. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 646-656, 2021.
- IRANPOUR, Pooya; FIROOZI, Homa; HASELI, Sara. Methanol poisoning emerging as the result of COVID-19 outbreak; radiologic perspective. **Academic Radiology**, v. 27, n. 5, p. 755-756, 2020.
- JAIROUN, Ammar Abdulrahman; AL-HEMYARI, Sabaa Saleh; SHAHWAN, Moyad. The pandemic of COVID-19 and its implications for the purity and authenticity of alcohol-based hand sanitizers: The health risks associated with falsified sanitizers and recommendations for regulatory and public health bodies. **Research in Social and Administrative Pharmacy**, v. 17, n. 1, p. 2050-2051, 2021.
- KHALILI, Mohammad Reza; SADATI, Maryam Sadat; JAHANBANI-ARDAKANI, Hamidreza. Outbreak of methanol-induced optic neuropathy amid COVID-19 pandemic. **Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 259, n. 5, p. 1375-1376, 2021.
- KOCHGAWAY, Lav et al. COVID casualty: Bilateral blindness due to ingestion of spurious sanitizer. **Oman Journal of Ophthalmology**, v. 13, n. 3, p. 164, 2020.
- LI, Rong et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. **Reproductive Biomedicine Online**, v. 41, n. 1, p. 89-95, 2020.

MAHMOUD, Naglaa F.; AL-MAZROUA, Maha K.; AFIFY, Moustafa M. Toxicology Practice During COVID-19 Pandemic: Experience of the Dammam Poison Control Center-Eastern Province, Saudi Arabia. **International Journal of Toxicology**, p. 10915818211017128, 2021.

MAHMOOD, Adeel et al. COVID-19 and frequent use of hand sanitizers; human health and environmental hazards by exposure pathways. **Science of the Total Environment**, v. 742, p. 140561, 2020.

MCCULLEY, Lynda et al. Alcohol-based hand sanitizer exposures and effects on young children in the US during the COVID-19 pandemic. **Clinical Toxicology**. v. 59, n. 4, p. 355-356, 2021.

MILELLA, Michele Stanislaw et al. How COVID-19 lockdown in Italy Has Affected Type of Calls and Management of Toxic Exposures: a Retrospective Analysis of a Poison Control Center Database from March 2020 to May 2020. **Journal of Medical Toxicology**, v.17, p. 250-256, 2021.

NEUFELD, Maria et al. Is Alcohol an “Essential Good” During COVID-19? Yes, but Only as a Disinfectant!. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 44, n. 9, p. 1906-1909, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Álcool e COVID-19: o que você precisa saber (2020).  
Disponível em: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/437608/Alcohol-and-COVID-19-what-you-need-to-know.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/437608/Alcohol-and-COVID-19-what-you-need-to-know.pdf). Acesso em: 2 de agosto de 2021

OVERBEEK, Daniel L. et al. A geographically distinct case of fatal methanol toxicity from ingestion of a contaminated hand sanitizer product during the COVID-19 pandemic. **Journal of Medical Toxicology**, v. 17, n. 2, p. 218-221, 2021.

PATIDAR, Nital J. et al. COVID-19 pandemic danger: Acute alcohol intoxication in a 5-year-old following ingestion of an ethyl-alcohol-based hand sanitiser. **Journal of Paediatrics and Child Health**, 2020.

RAI, Nagendra Kumar; ASHOK, Anushruti; AKONDI, Butchi Raju. Consequences of chemical impact of disinfectants: safe preventive measures against COVID-19. **Critical Reviews in Toxicology**, v. 50, n. 6, p. 513-520, 2020.

REIHANI, Hamidreza et al. Non-evidenced based treatment: an unintended cause of morbidity and mortality related to COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 39, p. 221, 2021.

ROSENMAN, Kenneth D.; REILLY, Mary Jo; WANG, Ling. Calls to a state poison center concerning cleaners and disinfectants from the onset of the COVID-19 pandemic through April 2020. **Public Health Reports**, v. 136, n. 1, p. 27-31, 2021.

SIMANI, Leila et al. The outbreak of methanol intoxication during COVID-19 pandemic: prevalence of brain lesions and its predisposing factors. **Drug and Chemical Toxicology**, p. 1-4, 2020.

SUAREZ-LOPEZ, Jose R. et al. COVID-19 and children's health in the United States: Consideration of physical and social environments during the pandemic. **Environmental Research**, v. 197, p. 111160, 2021.

TIMOTHY, J. Tse et al. Toxicology of alcohol-based hand rubs formulated with technical-grade ethanol. **Toxicology Reports**, 2021.

WELLE, Luke; MEDORO, Amanda; WARRICK, Brandon. Tainted Hand Sanitizer Leads to Outbreak of Methanol Toxicity During SARS-CoV-2 Pandemic. **Annals of Emergency Medicine**, v. 77, n. 1, p. 131-132, 2021.

YANGZES, Sonam et al. Hand sanitizer-induced ocular injury: a COVID-19 hazard in children. **JAMA Ophthalmology**, v. 139, n. 3, p. 362-364, 2021.



# CAPÍTULO XXII

## TRANSTORNOS RELACIONADOS AO ABUSO DE SUBSTÂNCIAS: UMA BREVE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-22

Ana Flávia Amaral Duriguetto<sup>1</sup>

Ana Carolina Mohr<sup>1</sup>

Izabella Guedes Ferreira<sup>1</sup>

Luiza Marques<sup>1</sup>

Paola Falcão Moreira Nogueira<sup>1</sup>

Vinicius Sousa Pietra Pedroso<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Graduanda do curso de medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC MINAS.

<sup>2</sup> Docente da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais -PUC MINAS. Psiquiatra no Instituto Raul Soares.

### RESUMO

A dependência química é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), como as consequências físicas e mentais desencadeadas pelo abuso de substâncias nocivas ao organismo. Nesse sentido, apesar de compor o cenário de rituais e de recriações dos agrupamentos humanos, a perda do controle do indivíduo sobre uso de elementos psicoativos constitui um significativo problema de saúde pública. Diante disso, o presente texto busca analisar brevemente as bases patológicas e as medidas preventivas e terapêuticas ligadas à toxicologia social. Os inúmeros desafios que marcam o abuso de drogas lícitas ou ilícitas já se revelam na discussão da sua classificação como doença ou transtorno mental e nos estigmas de grande parte da sociedade que reduzem a condição a ausência de força de vontade. Assim, a prevenção precoce e individualizada, principalmente de caráter psicossocial e direcionada para os adolescentes é indispensável. Tal particularização se estende ao tratamento que não se limita apenas às medidas farmacológicas na prevenção de recaídas ou no controle das crises de abstinência, mas também envolvem as abordagens comportamentais e ambientais promovidas no Brasil sobretudo pelo Plano Nacional de Políticas sobre Drogas (PLANAD) e pelos Centros de Atenção Psicossocial - Álcool e Drogas (Caps AD).

**Palavras-chave:** Transtornos por uso de substâncias. Dependência química. Abuso de drogas.



## 1. INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos sobre uso de substâncias datam do início da história humana, quando os nossos antepassados descobriram que frutas e grãos fermentados produziam bebidas intoxicantes. Na Idade Média, os católicos consideravam o álcool consumido de maneira moderada como sendo um presente de Deus, mas quando usado abusivamente os indivíduos passavam a ser pecadores e transgressores da moral. Logo na Idade Moderna, os estudiosos dessa época contestaram a antiga crença e propuseram que o vício era uma doença médica e não resultado de mau caráter (NATHAN P., CONRAD M., SKINSTAD A., 2016). Diante do exposto, é claro que o uso de substâncias sempre se fez presente nos agrupamentos humanos, desde para fins sociais quanto para rituais simbólicos. No entanto, a perda de controle sobre o uso ou o consumo exagerado pode resultar na dependência química, que consiste em um importante problema de saúde pública e será abordado ao longo desta revisão.

A dependência química é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um conjunto de modificações comportamentais, cognitivas e fisiológicas desencadeadas após repetido consumo de substâncias psicoativas. Esse abuso pode estar associado ao impulso em utilizar a substância com a finalidade de experimentar seus efeitos psíquicos ou a fim de evitar o desconforto da privação (FIDALGO, NETO, SILVEIRA, 2020). Segundo J. Spiehs e S. Conner (2018) o impacto da dependência química no meio social é abrangente e repercute de forma negativa sobre emprego, saúde, atividade criminosa e bem-estar da família, além de também contribuir com custos econômicos para a sociedade.

Ademais, os indivíduos que sofrem com a drogadição são estigmatizados e tachados como “uma vez viciados, sempre viciados”, o que prejudica sua reabilitação e faz com que fiquem presos a essa condição por toda a vida. A carga hostil das mensagens e dos rótulos impede o indivíduo de construir uma nova identidade e de se reinserir no contexto social, levando a uma perpetuação desse comportamento que é tanto criticado (SPIEHS J., CONNER S., 2018).

Mark Smith (2020) expõe que a toxicomania se desenvolve por meio de um mecanismo fundamentado na teoria da aprendizagem social, que tem como base o determinismo recíproco, no qual o vício é estabelecido por fatores pessoais, por fatores

ambientais e por características da própria substância. O histórico genético, os traumas e as comorbidades psiquiátricas são considerados partes da dimensão individual que se relaciona com as outras duas levando ao estabelecimento da dependência. O meio social afeta diretamente a probabilidade de abuso das substâncias, uma vez que, no ambiente, estão incluídos os regulamentos que flexibilizam ou restringem o acesso, os contatos mais frequentes e as relações interpessoais. Por fim, cada substância interage de uma maneira com o organismo provocando maior ou menor grau de dependência (SMITH M., 2020).

Portanto, a partir do apresentado, devemos considerar que o todo o processo relacionado à dependência química é complexo e envolve diversas dimensões que precisam ser abordadas. A mudança de linguagem para dialogar e oferecer novas oportunidades para esses indivíduos é de extrema importância, assim como envolver as famílias, os amigos e todo o ambiente na prevenção e no tratamento dos transtornos por uso de substâncias (SIEHS J., CONNER S., 2018; SMITH M., 2020).

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. BASES PATOLÓGICAS DA DROGADIÇÃO

A origem da toxocomania é algo que ainda gera inúmeras dúvidas. Estudiosos se debruçam sobre o assunto buscando compreender se a adição é um distúrbio somático ou da vontade. Entretanto, neste trabalho não temos a intenção de optar por uma das vertentes, mas compreendê-las, haja vista que acreditamos haver incontáveis escalas de cinza, entre os polos preto e branco desse assunto. Para algumas vertentes da Psiquiatria, a dependência química é um transtorno, visto que o desejo persistente, o uso abusivo e contínuo leva a uma disfunção do comportamento. Nesse sentido, a designação como “transtorno” e não como “doença” se dá principalmente pelo fato de esta última estar implicada na falta de controle de sua evolução, bem como por ter um prognóstico mais previsível quando comparada àquele, a exemplo da doença de Alzheimer (SATEL, S.; LILIENFELD, S.O., 2014).

Por sua vez, não entender a toxicomania como uma doença pode ocasionar um grande retrocesso no que se diz respeito ao acesso aos cuidados de saúde dos adictos, os quais já estão às margens da sociedade, vistos como seres conscientes de suas

condições, mas que não possuem força de vontade para abandonar as drogas, sendo, portanto, excluídos da moralidade e da medicina (HEILIG, M.; et al., 2021).

Por outro lado, abordar mudanças nos circuitos neuronais exclusivamente como transtorno ou doença refutam as alterações que se dão nesse sistema quando o indivíduo se alimenta e faz sexo, por exemplo, uma vez que, essas ações despertam no cérebro a mesma atividade que as drogas gerariam (LEVY, N. 2013). Diante disso, a disfunção e o aumento da atividade mesolímbica após a exposição a substâncias que causam dependência, como *Cannabis*, álcool, nicotina, anfetamina, cafeína, opioides e etc é semelhante à mudança que ocorre no cérebro quando um indivíduo vai satisfazer suas necessidades vitais ou ainda, sentir prazer aprendendo coisas novas. Por isso, essa alteração cerebral, que leva à sensação de bem estar, se torna perigosa para caracterizar a dependência química quando analisada isoladamente. (SATEL, S.; LILIENFELD, S.O., 2014).

Em sinergismo aos transtornos biológicos, o risco de dependência também se relaciona a um sistema complexo, que envolve organização social, crenças, cultura e exposição a situações estressoras e traumáticas. O consumo de drogas ainda na adolescência pode prejudicar o desenvolvimento do córtex pré-frontal, o qual tem como uma de suas funções regular a impulsividade. Assim, os jovens, diante dos estressores ambientais, estão mais propensos a buscar recompensa nas drogas e aumentam o risco de dependência a longo prazo, fechando um ciclo vicioso, no qual as drogas prejudicam o desenvolvimento do córtex pré-frontal e esse, imaturo, não consegue controlar os impulsos de forma efetiva (VOLKOW, N.D.; BOYLE, M., 2018).

Ainda nesse contexto, separar mente e cérebro é algo praticamente impossível quando se trata de vício, pois mudanças nas redes neuronais é fato no abuso de substâncias, mas quando se planeja um tratamento, as bases sociais e psicológicas do indivíduo em questão, são fundamentais de serem abordadas, a fim de se alcançar êxito no projeto terapêutico (SATEL, S.; LILIENFELD, S.O., 2014).

O uso de substâncias psicoativas vem sendo uma preocupação nacional devido a sua alta prevalência no território brasileiro e devido às baixas taxas de adesão dos usuários ao tratamento. Isso pode levar a uma exacerbação das comorbidades e de hospitalizações frequentes, o que sobrecarrega o serviço de saúde. As substâncias mais

relacionadas às hospitalizações são o álcool, opióides, cocaína e metanfetamina (PASHA,2020).

O transtorno de uso de álcool é considerado a terceira principal causa de morte evitável nos Estados Unidos (EUA), sendo que 2,5 milhões de mortes ocorrem anualmente devido ao álcool. Devido à magnitude do problema, os pacientes têm que estar atentos a sinais de toxemia relacionados ao álcool, como: fala arrastada, náuseas, vômitos, falta de coordenação, julgamento prejudicado, hipotermia, sonolência e depressão respiratória (PASHA,2020).

O vício é classificado em manuais como o DSM- 5 e o CID-10 como um transtorno médico mental, sendo muitas vezes caracterizado descritivamente simplesmente como ato compulsivo de usar uma droga. Entretanto, para ser um distúrbio médico requer que tenha uma disfunção que cause danos ao indivíduo (WAKEFIELD,2020).

## 2.2. PREVENÇÃO DA DROGADIÇÃO

Para entendermos sobre prevenção precisamos retomar a ideia de como o vício é visto na sociedade geral e os significados e importâncias dados a ele. Segundo Heilig (2021), o conceito do vício como doença cerebral vem sendo muito criticado nos últimos anos. Esse conceito surgiu em um primeiro momento na expectativa de tirar a visão estigmatizada que a sociedade em geral possui sobre os usuários de drogas e de outras substâncias, sendo essa expressa como falhas morais ou fraqueza de caráter ou invés de uma doença real. Tal situação dificultava o acesso a tratamentos corretos como ajustes comportamentais e uso de medicamentos adequados, por isso essa ligação com a base biológica que o título “doença” traz, colabora para o acesso ao tratamento mais efetivo e a melhor prevenção de casos.

Levy (2013) também fala que reconhecer o vício como uma doença cerebral é apenas uma maneira de evitar o moralismo daqueles que relativizam os viciados e os culpam por isso. Conforme, Volkow e Boyle (2018), o vício é um transtorno cerebral crônico, mas muito moldado por fatores biossociais.

Heilig (2021) salienta a importância de correlacionar o vício de cada indivíduo à sua experiência social. Mostra que o conceito do vício como doença cerebral é ainda usado e tem sua importância científica. Todavia, não exclui a influência social, ambiental e socioeconômica do indivíduo sobre tal situação.

Por isso, pensando na prevenção, é importante, em um primeiro momento, ver o vício como uma “não doença” cerebral para que, assim, possamos proporcionar um bom tratamento e acompanhamento de um indivíduo e dar maior força ao movimento de prevenção ao vício, afinal, colocando nosso foco no ambiente social no qual o indivíduo nasceu e ao qual pertence, teremos melhores resultados principalmente na parte preventiva (LEVY, 2013).

Compreender essa situação e saber dos efeitos deletérios de ambientes adversos e vulneráveis permite uma intervenção precoce, individualizada e personalizada para cada paciente, trazendo assim melhores resultados (VOLKOW e BOYLE, 2018). Além disso, segundo Volkow (2020), tratar de forma individualizada previne grande parte das recaídas no tratamento de transtornos por uso de substâncias.

Conforme Volkow e Boyle (2018), uma das estratégias para prevenção do transtorno por uso de substâncias é diminuir ou acabar com ambientes estressores e adversos na primeira infância, pois estes resultam em atraso na conectividade límbica pré-frontal e diminuição de liberação de dopamina D2 que tem relação com o aumento da impulsividade sendo essa a causa de maior vulnerabilidade do indivíduo que influí no uso indevido de substâncias.

Outro método para aprimorar a prevenção ao vício é a formação adequada dos profissionais da saúde. Segundo Beeber (2018), os enfermeiros, por exemplo, detêm a segurança do público com o qual trabalham e esses podem ensinar sobre a conscientização e prevenção do uso de substâncias, podem ajudar na recuperação e melhora na qualidade de vida dos que possuem transtorno causados pelo uso abusivo, por isso uma formação mais focada e especializada para tais profissionais colabora positivamente.

Já nas escolas médicas, intervenções educacionais relacionadas ao tema foram vistas como eficazes para melhorar o conhecimento dos acadêmicos sobre tal assunto. Exemplos de intervenções são palestras, treinamento em computadores, simulação, estágios na área e interação direta com pacientes. Isso se mostrou importante para prevenção de abuso de substâncias e melhora nos atendimentos da saúde pública (MUZYK, 2019).

Outra forma relevante de prevenção ao abuso de substâncias é focar no acompanhamento dos adolescentes, afinal, esses são altamente motivados a buscar

recompensas prazerosas e evitar a dor. Ademais, os jovens possuem ainda falha na habilidade de julgamento e tomadas de decisão, pois o córtex pré-frontal ainda não está totalmente desenvolvido na adolescência isso aumenta o risco dessa faixa etária iniciar o uso indiscriminado de drogas. Por isso, buscar conscientizar e ficar atento aos adolescentes é uma forma de prevenção para futuros adultos com transtornos relacionados ao abuso de substâncias (GAROFOLI, 2020).

Por fim, um exemplo mais atual de prevenção ao abuso de substâncias é o uso de tecnologias. Essa nova forma de educação vem sendo bem sucedida por conta da facilidade no acesso, maior individualidade e possibilidade de personalização dos conteúdos disponíveis, além de demonstrar certa garantia de não exposição das pessoas que acessam os materiais existentes. Por isso, o uso de vídeos educativos, programas de computador e aplicativos de celular estão sendo muito difundidos para que mais pessoas tenham acesso, trazendo assim resultados muito positivos (MOULAHOUUM, 2019).

## 2.3. TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS POR USO DE SUBSTÂNCIAS

Grande parte das pessoas são expostas a substâncias com potencial de abuso, seja para atividades recreativas como o álcool e a nicotina, seja para tratamento de dor como com o uso de opióides, mas mesmo assim não desenvolvem algum tipo de vício. Entretanto, uma parte dos indivíduos não faz o uso de forma recreativa. Isso se deve a diversos fatores, como o componente genético, no qual alguns indivíduos são mais susceptíveis à dependência após contato com a droga. Esta dependência gera uma incapacidade do indivíduo de sentir prazer em outras atividades outrora prazerosas, pois a droga ocupa agora o espaço de prazer no cérebro do dependente (VOLKOW,2020)

Diante disso, foi criado o Plano Nacional de Políticas sobre Drogas (PLANAD) que consiste em um conjunto de ações que visam criar metodologias de combate ao uso de drogas lícitas e ilícitas. Essas políticas envolvem medidas de prevenção, reinserção social e tratamento da população envolvida, portanto, atuando nos níveis de prevenção primária, secundária e terciária.

Além disso, no Brasil, os indivíduos têm acesso aos Centros de Atenção Psicossocial - Álcool e Drogas (Caps AD) que oferecem atenção às pessoas com problemas decorrentes do uso de drogas. Esses locais seguem os princípios do Serviço

Único de Saúde (SUS) tais como a universalidade, equidade e integralidade e respeitam ainda as normas da reforma psiquiátrica (BRASIL,2003).

No CAPS, os indivíduos são acolhidos por uma equipe multiprofissional que busca assegurar as ações do tratamento de acordo com a necessidade do indivíduo, buscando o protagonismo dos usuários e a redução de riscos e danos associados ao uso de drogas, sem exigir a abstinência como condição ou meta exclusiva de suas práticas (BRASIL,2003).

Além disso, o CAPS busca realizar ações de vínculo e cuidado aos indivíduos do serviço. A equipe deve sempre estar atenta ao comprometimento orgânicos e psíquicos dos pacientes, estando preparados para lidar com síndromes de abstinência, intoxicação, depressão e tentativas de autoextermínio. É de extrema importância que o CAPS faça vínculo com as Unidade Básicas de Saúde (UBS) a fim de fazer um tratamento por completo tendo em vista a integralidade do SUS, já que esses pacientes podem ter outras comorbidades associadas, como a hipertensão, Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs), dentre outras (MACHADO,2020).

Entretanto, os pacientes que buscam um tratamento para o vício enfrentam outros desafios, como o estigma da sociedade que associa um usuário do serviço a criminalidade, ao morar na rua, a exclusão e a desclassificação social, sendo estes indivíduos, muitas vezes, tratados como objetos, por frequentar um serviço de reabilitação (MACHADO,2020).

Além disso, a própria família, muitas vezes, fica desestruturada quando um membro é um usuário de drogas e isso impõe uma pressão muito intensa na equipe e no próprio indivíduo para que o tratamento tenha sucesso. Entretanto, o tratamento destes usuários é complexo e que pode, inclusive, levar a uma sobrecarga ao cuidador visto que durante o tratamento, os indivíduos podem se tornar agressivos, imprevisíveis, com uma demanda financeira e emocional muito grande. (TYO,2020).

Os pacientes que fazem parte de algum tratamento para cessação da adição têm que lidar diariamente com a abstinência e, por vezes, os indivíduos podem sofrer recaídas, por um desejo de buscar alívio temporário devido à ausência da droga no corpo. Essas recaídas, são frequentemente acompanhadas de vergonha e culpa, sentimentos que, frequentemente, predispõem a ansiedade e depressão, que por sua

vez pioram o prognóstico, visto que alimentam um ciclo vicioso ao aumentarem o risco de recidivas (VOLKOW,2020).

O objetivo do tratamento é possuir uma abordagem personalizada e que adeque as necessidades do indivíduo. São descritas na literatura técnicas de abordagens comportamentais, medicamentosas e biológicas.

A terapia cognitiva comportamental (TCC) apresenta papel significativo na prevenção de recaídas, visto que ao aprender a identificar os seus gatilhos externos o paciente passa a lidar e a responder melhor às experiências únicas e cotidianas que despertam o desejo pela droga. Portanto, esse mecanismo terapêutico permite a compressão particular de cada adicto sobre a estreita relação entre os seus pensamentos e os seus comportamentos (MERRILL; DUNCAN, 2014) (VOLKMON, 2020).

Ainda no âmbito da abordagem comportamental, diversas técnicas são descritas na literatura, por exemplo o mindfulness. O mindfulness é uma prática recentemente desenvolvida que combina treinamento de meditação que busca a atenção plena, ajudando os pacientes a conseguir atingir o autoconhecimento e com isso aliviar a tensão psicológica, emocional e física. Além disso, auxilia o paciente a estar atento a si mesmo sobre os sinais de alerta sobre um possível recaída e a situações externas (ambientais) que podem predispor a recaída. As práticas de mindfulness visam aumentar a consciência dos gatilhos, controlar as reações internas e externas, reduzindo assim a necessidade de aliviar o desconforto envolvendo-se no uso de substâncias (BALANDEH,2021).

Outra técnica utilizada é a Entrevista Motivacional (EM) que tem como princípio desenvolver no indivíduo a sua própria motivação para o tratamento da dependência química. A EM se baseia em quatro princípios: parceria, aceitação, evocação e compaixão. A primeira tarefa a ser desenvolvida é a parceria entre o profissional de saúde e o paciente, visando interagir e se envolver na história para que juntos procurem construir um tratamento. A segunda etapa é a aceitação que consiste no reconhecimento das particularidades do outro, sem a presença de julgamentos por parte do profissional de saúde, visando que este indivíduo seja acolhido e se sinta confortável para iniciar um movimento de mudança. A próxima etapa é a evocação, ou seja, despertar no paciente motivos para que este realize um movimento de mudança.

E por fim, a compaixão com o intuito de promover o bem estar do indivíduo, com constante progressão do tratamento (FIGLIE,2021).

Cabe ressaltar também a ação dos grupos de autoajuda nos períodos de abstinência. O modelo mais conhecido dessa intervenção, que tem como objetivo ajudar os participantes a reduzirem a ansiedade e a enfrentarem os problemas pessoais que podem desencadear recaídas, é o Alcoólicos Anônimos (AA). Contudo, no Brasil essas reuniões possuem baixa adesão devido à falta de credibilidade e de identificação de grande parte dos adictos, sobretudo de menor nível educacional, que as consideram desnecessárias. Ademais, a maioria dos encontros dos AA ocorrem nas grandes áreas urbanas, o que limita o acesso a esse recurso do tratamento (SALWAN; KATZ, 2014) (MERRILL; DUNCAN, 2014)

Além disso, existe a farmacoterapia para os transtornos por uso de substâncias que possuem um papel importante na redução do consumo, alívio da fissura, prevenção de recaídas e controle da abstinência. Entretanto, a busca pelo medicamento adequado é um desafio diário do profissional de saúde, haja vista que as opções farmacológicas são limitadas ou, muitas vezes, inacessíveis para o paciente. Por vezes, é precária ou inexistente, a disponibilidade de medicamentos aprovados pela Food Administration Drug (FDA) que auxiliem na promoção da abstinência, principalmente quando se trata de cannabis, cocaína e metanfetamina. Entretanto, quando se trata de nicotina, álcool e opiôides, o cenário é um pouco mais animador (VOLKOW, 2020).

Diante disso, fármacos como a Bupropiona, um antidepressivo que inibe a recaptação pré-sináptica de dopamina e noradrenalina, são utilizados para aliviar a fissura, principalmente, em pacientes que estão no processo de cessação do tabagismo. Existem também pacientes que apresentam sinais de síndrome de abstinência, sendo nesses casos os benzodiazepínicos recomendados, visto que eles aliviam o desconforto gerado pelos sinais e sintomas da abstinência, sendo corriqueiramente utilizado em Síndrome de Abstinência Alcoólica (BALBANI,2006).

Outra terapia que vem sendo muito estudada, é a terapia biológica que vem demonstrando resultados promissores, que buscam utilizar a imunização passiva por meio de vacinas para produzir anticorpos que se ligam a droga no sangue e evitam que entrem em contato com o cérebro. Estudos pré-clínicos têm mostrado bons resultados em vacinas contra opiôides e a heroína, sendo ainda necessário mais resultados com

relação à cocaína e à nicotina. Há ainda estudos sobre anticorpos monoclonais em altas dosagens que possuem efeitos semelhantes às vacinas na busca de evitar recaídas e ajudar na prevenção de overdose (VOLKOW, 2021).

Por fim, é de extrema importância o tratamento integrado entre a equipe multiprofissional junto com a família e amigos de forma a fazer uma rede de suporte estável e de tentar reinserir este indivíduo na sociedade e restaurar a autonomia a fim de minimizar as internações referentes ao consumo da droga (MACHADO, 2020).

### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A busca pela definição mais adequada do uso excessivo e incontrolável de drogas lícitas ou ilícitas já revela a complexidade do vício. Independentemente de ser compreendido como um transtorno ou uma doença, sabemos que essa condição envolve fatores internos como a genética e o sistema neuronal, sobretudo as vias dopaminérgicas, bem como condições externas e psicossociais, que não devem ser subestimadas. Nesse sentido, o vício em cada paciente apresenta uma trajetória única e dinâmica que não se limita apenas a um hábito ou a uma fraqueza do ser humano.

Considerando seu caráter particular e suas múltiplas causas, o tratamento da dependência de determinada substância precisa ser individualizado e não deve apresentar como único objetivo a abstinência da droga. Portanto, esse exige a associação da farmacoterapia com a terapia cognitivo comportamental, além de uma rede de apoio adequada que colabore com a reinserção do indivíduo na sociedade que apresenta inúmeros estigmas em relação a essa população. Ademais, medidas inovadoras como *Mindfulness* podem ser empregadas no combate a dependência química.

Contudo, o tratamento desse problema de saúde pública ainda é marcado por inúmeras dificuldades e recaídas, assim, semelhante às outras doenças crônicas, a prevenção torna-se indispensável. Essa deve ser adequada a cada faixa etária e envolver diversas ações que perpassam desde a redução da exposição das crianças e adolescentes às drogas até a realização de palestras educativas nas escolas e de vídeos nas plataformas virtuais.

## REFERÊNCIAS

- BALANDEH, Ebrahim. et al. **A narrative review of third wave cognition behavioral therapy.** Addict Health, [13. I], p. 52-65, 2021.
- BALBANI, Aracy Pereira Silveira e Montovani, Jair Cortez. **Métodos para abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina.** Revista Brasileira de Otorrinolaringologia [online]. 2005, v. 71, n. 6 [Acessado 8 Agosto 2021] , pp. 820-827. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0034-72992005000600021>>. Epub 26 Jul 2006. ISSN 0034-7299. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992005000600021>.
- BEEBER, Linda S. Mental Health Issues and Substance Use in the United States: Pulling the Power Levers. **The American Journal of Psychiatry Nurses Assocoation.** Estados Unidos, v. 25, n. 1, p. 19-26, 2018. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1078390318811572>. Acesso em: 13 jul. 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação Nacional DST/AIDS. **A política do Ministério da Saúde para a atenção integral a usuários de álcool e outras drogas.** Brasília: Ministério da Saúde, 2003.
- FIDALGO Thiago; NETO Pedro; SILVEIRA Dartiu. Abordagem da dependência química. **UNIFESP.** São Paulo, 2020. Disponível em: <[https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca\\_virtual/esf/1/casos\\_complexos/Vila\\_Santo\\_Antonio/Complexo\\_12\\_Vila\\_Abordagem\\_dependencia.pdf](https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/esf/1/casos_complexos/Vila_Santo_Antonio/Complexo_12_Vila_Abordagem_dependencia.pdf)>. Acesso em: 12 ago. 2021.
- FIGLIE, Neliana Buzi; GUIMARAES, Lívia Pires. A Entrevista Motivacional: conversas sobre mudança. **Bol. - Acad. Paul. Psicol.**, São Paulo , v. 34, n. 87, p. 472-489, dez. 2014 . Disponível em <[http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1415-711X2014000200011&lng=pt&nrm=iso](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-711X2014000200011&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 06 ago. 2021.
- GAROFOLI, Mark. Adolescent Substance Abuse. **Prim Care Clin Office Pract.** Estados Unidos, v. 47, n. 0, p. 383-394, 2020. Disponível em:[https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543\(20\)30015-4/fulltext](https://www.primarycare.theclinics.com/article/S0095-4543(20)30015-4/fulltext). Acesso em: 13 jul. 2021.
- HEILIG, Markus et al. Addiction as a brain disease revised: why it still matters, and the need for consilience. **Neuropsychopharmacology Journal**, Reino Unido, v. 0, n. 0, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-020-00950-y>. Acesso em: 13 jul.2021.
- LEVY, Neil. Addiction is not a brain disease. **Frontiers in Psychiatry**. Reino Unido, v. 4, n. 24, p. 1-7, 2013. Disponível

em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622902/#:~:text=Addiction%20is%20not%20best%20understood,with%20the%20disorder%20itself1>. Acesso em: 13 jul. 2021.

MACHADO, Ana Regina; MODENA, Celina Maria; LUZ, Zélia Maria Profeta da. **Das proposições da política às práticas dos serviços: há novidades nos centros de atenção psicossocial álcool e drogas?**. Physis: Revista de Saúde Coletiva, [S.L.], v. 30, n. 1, p. 1-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-73312020300118>. Acesso em 13 jul. 2021.

MERRILL, Joseph O.; DUNCAN, Mark H. Addiction Disorders. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 98, n. 5, p. 1097-1122, set. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.008>.

MOULAHOU, Hichem et al. Novel technologies in detection, treatment and prevention of substance use disorders. **Jornal of food and drug analysis**. Taiwan, v. 0, n. 0, p. 22-31, 2019. Disponível em:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1021949818301522>. Acesso em: 13 jul. 2021.

MUZYK, Andrew et al. Substance Use Disorder Education in Medical Schools: A Scoping Review. **Academic Medicine: Journal of the Association of American Medical Colleges**. Estados Unidos, v. 94, n. 11, p. 1825-1834, 2019. Disponível em:<[https://journals.lww.com/academicmedicine/Fulltext/2019/11000/Substance\\_Use\\_Disorder\\_Education\\_in\\_Medical.47.aspx](https://journals.lww.com/academicmedicine/Fulltext/2019/11000/Substance_Use_Disorder_Education_in_Medical.47.aspx)>. Acesso em: 13 jul. 2021.

NATHAN, Peter E.; CONRAD, Mandy.; SKINSTAD, Anne Helene. History of the Concept of Addiction. **Annual Review of Clinical Psychology**. Estados Unidos, v.12, n. 3, p. 1-23, 2016.

PASHA, Ahmed K.; CHOWDHURY, Arnab; SADIQ, Sanah; FAIRBANKS, Jeremiah; SINHA, Shirshendu. Substance use disorders: diagnosis and management for hospitalists. **Journal Of Community Hospital Internal Medicine Perspectives**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 117-126, 3 mar. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/20009666.2020.1742495>.

SALWAN, Jasleen; KATZ, Craig L.. A Review of Substance Use Disorder Treatment in Developing World Communities. **Annals Of Global Health**, [S.L.], v. 80, n. 2, p. 115, 26 jun. 2014. Ubiquity Press, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aogh.2014.04.010>.

TYO, Mirinda Brown; MCCURRY, Mary K.. An Integrative Review of Measuring Caregiver Burden in Substance Use Disorder. **Nursing Research**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 391-398, 3 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/nnr.0000000000000442>.

SATEL, Satel. LILIENFELD, Scott.O. Addiction and the brain-disease fallacy. Estados Unidos. *Front. Psychiatry*, v.4, 3 mar 32014. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2013.00141/full>> Acesso em 13 jul. 2021.

SMITH, Mark A.. Social Learning and Addiction. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 398, p. 112954, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112954>.

SPIEHS, Justin; CONNER, Stacy. Considerations for substance-use disorder language: cultivating a shift from ‘addicts in recovery’ to ‘people who thrive’. **Journal Of Public Health Policy**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 372-378, 9 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1057/s41271-018-0127-y>.

VOLKOW, Nora D. Personalizing the Treatment of Substance Use Disorders **The American Journal of Psychiatry**. Estados Unidos, v. 177, n. 2, p. 113-116, 2020. Disponível em: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19121284>. Acesso em: 13 jul. 2021.

VOLKOW, Nora D; BOYLE, Maureen. Neuroscience of Addiction: Relevance to Prevention and Treatment. **The American Journal of Psychiatry**. Estados Unidos, v. 175, n. 8, p. 729-740, 2018. Disponível em:<https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2018.17101174>. Acesso em: 13 jul. 2021.

WAKEFIELD, Jerome C.. Addiction from the harmful dysfunction perspective: how there can be a mental disorder in a normal brain. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 389, p. 112665, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112665>.

# CAPÍTULO XXIII

## PERFIL TOXICOLÓGICO DE MORTES POR SUICÍDIO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-23

Lorena Alves Brito <sup>1</sup>  
Bruna Rodrigues Nunes <sup>2</sup>  
Vicente Bruno Guimarães de Freitas <sup>3</sup>

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup>Graduanda do curso de Psicologia. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>3</sup>Mestre e Professor do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

O suicídio pode ser definido como uma lesão auto infligida, premeditada, cuja finalidade é a morte. Causas multifatoriais podem ser apontadas para explicar as motivações para o comportamento suicida. A perspectiva forense é essencial para a identificação das substâncias envolvidas nos casos de suicídio. O presente estudo buscou averiguar os aspectos toxicológicos forenses de mortes por suicídio através de uma pesquisa bibliográfica apresentada como revisão integrativa. De acordo com a literatura analisada, o maior número de casos de suicídio ocorre no sexo masculino, em indivíduo entre 35 e 64 anos de idade. As principais causas de morte por suicídio aconteceram através de intoxicação por drogas, enforcamento, arma de fogo, precipitação, e em menor número, uso de arma branca. Quanto aos fatores associados, destacam-se os transtornos psicológicos, principalmente os depressivos e os de ansiedade. Nas autópsias dos casos de suicídio por intoxicação, os fatores *post-mortem* que mais interferem na análise são fenômenos putrefativos. A técnica para dosagem de substâncias nos tecidos humanos mais utilizada foi a cromatografia. Considerando o fenômeno multifatorial do suicídio é imprescindível que os fatores associados sejam conhecidos para que meios efetivos de prevenção possam ser executados, assim como servir de alerta aos profissionais de saúde. Desse modo, evidencia-se a importância da análise toxicológica em casos de suicídio pois, para a construção de uma política pública preventiva assertiva, é necessário que as características das vítimas sejam estudadas.

**Palavras-chave:** Suicídio. Toxicologia Forense. Envenenamento. Psicotrópicos.



## 1. INTRODUÇÃO

O suicídio pode ser definido como uma lesão auto infligida, premeditada, cuja finalidade é a morte (ÁLVAREZ-FREIRE *et al.*, 2020). Apresenta-se como um problema de saúde pública mundial e configura-se como uma das maiores causas de morte violenta evitável da atualidade (FRANCK; MONTEIRO; LIMBERGER, 2021).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 700.000 pessoas morrem devido a suicídios todos os anos, o que corresponde a uma morte a cada 40 segundos. Tal fenômeno ocorre em escala global, e em maior proporção nos países de baixa e média renda. No Brasil, essa epidemiologia não diverge, sabe-se que, no ano de 2019, ocorreram cerca de 14.540 óbitos por esta causa apresentando uma tendência progressiva principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Sudeste (ARRUDA, *et al.*, 2020; WHO, 2021).

Causas multifatoriais podem ser apontadas para explicar as motivações para o comportamento suicida, dentre elas destacam-se as sociais, como desemprego e insegurança financeira, bem como acesso a drogas ou armas de fogo, uso de álcool e distúrbios psiquiátricos (SHIELS *et al.*, 2020; FRANCK, MONTEIRO; LIMBERGER, 2021; CHIAPPINI *et al.*, 2021).

O auto envenenamento é um dos principais meios utilizados nos suicídios, principalmente com o emprego de substâncias psicotrópicas, com ênfase nos eventos com vítimas do sexo feminino. Outrossim, destaca-se o emprego de agentes não medicamentosos, principalmente o uso de agrotóxicos e pesticidas (FRANCK; MONTEIRO; LIMBERGER, 2021).

A perspectiva forense é essencial para a identificação das substâncias envolvidas nos casos de suicídio, não só em relação à causa morte por intoxicações, mas também na identificação *post-mortem* de substâncias que podem motivar esses comportamentos, como álcool e drogas ilícitas, bem como o uso psicotrópicos, os quais são considerados fatores de risco independente para o suicídio (AUCKLOO; DAVIES, 2019; CHIAPPINI *et al.*, 2021).

De acordo com o Boletim Epidemiológico de 2019 divulgado pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Brasil, entre 2011 e 2018 foram notificados 339.730 casos de violência autoprovocada, dos quais, 154.279 acometeram a faixa etária de 15 a 29 anos,

dos quais 52.444 casos foram classificados como tentativas de suicídio. Isso traz impactos não apenas aos sobreviventes, mas também aos familiares e pessoas próximas à vítima, como à comunidade em geral, por meio de prejuízos emocionais, sociais ou econômicos. Somado a isso, as lesões ou traumas decorrentes das tentativas de suicídio, uma das maiores causas de morte evitável, acarretam problemas de saúde e incapacidade física (BRASIL, 2019).

O entendimento do padrão toxicológico das mortes por suicídio representa um instrumento para prevenção desses casos, a partir do fornecimento de informações significativas sobre público prevalente, tendências e características dessas mortes, com relevante benefício para a saúde pública.

Portanto, a presente pesquisa buscou averiguar os aspectos toxicológicos forenses de mortes por suicídio através uma análise integrativa dos dados da literatura.

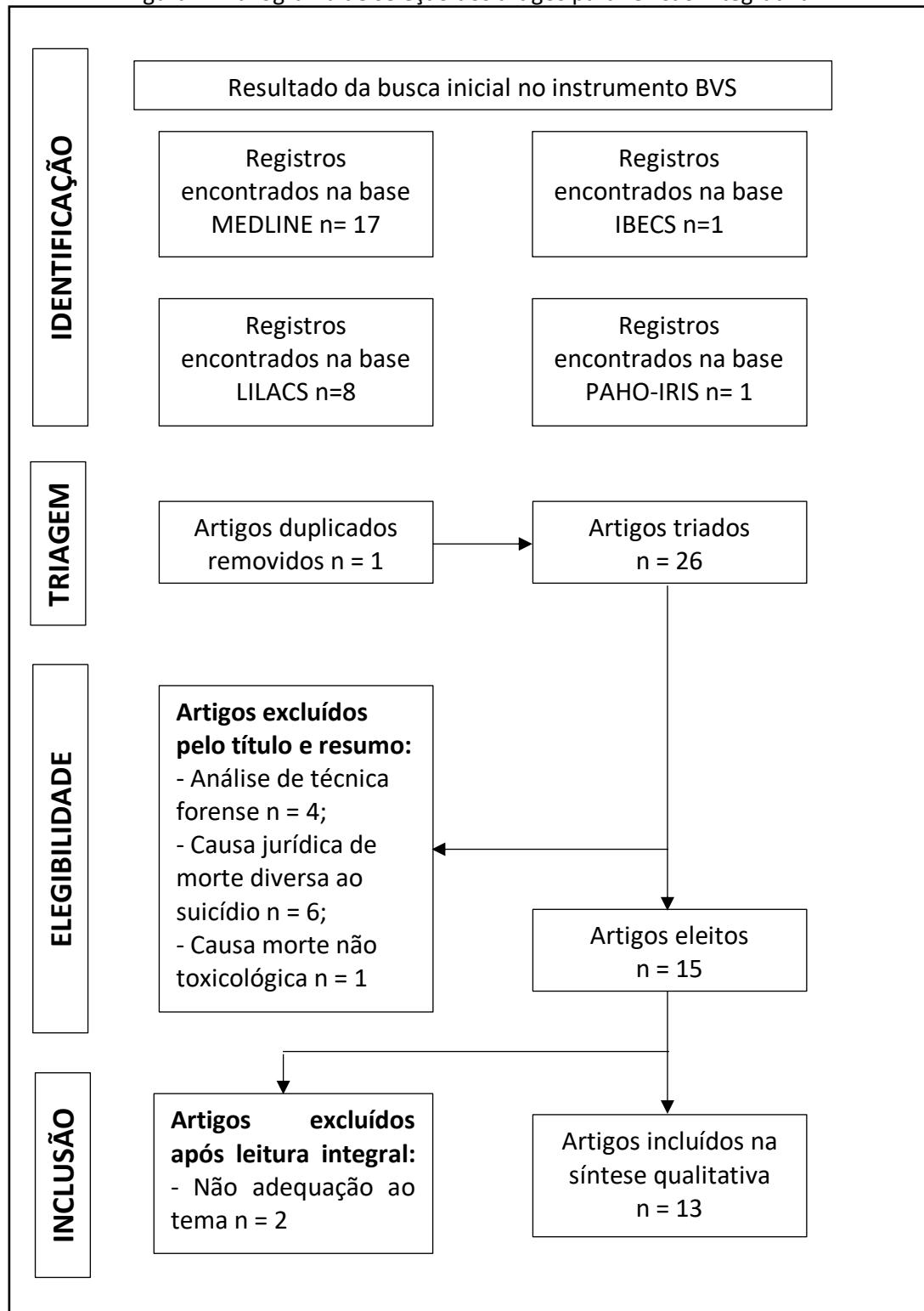
## 2. MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica apresentada na forma de revisão integrativa, conforme Souza, Silva e Carvalho (2010). A pesquisa foi conduzida através do Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sintetizada a partir da seleção de artigos das seguintes bases de dado: MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica), IBECS (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e PAHO-IRIS (*Institutional Repository for Information Sharing*).

Foram utilizados os seguintes descritores e combinações: “suicídio” AND “toxicologia forense” OR “envenenamento” e OR “psicotrópicos”. Foram incluídos os artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com texto integral disponível, publicados no período dos anos de 2018 a 2021, obtendo um resultado inicial de 27 artigos. Dentre estes, foram excluídos: artigos duplicados, os que tratavam de ratificação de técnicas de análise específica para substâncias, os que descreviam causas de morte jurídica diferentes de suicídio, bem como os que não se limitavam ao aspecto toxicológico, finalizando com um total de 15 artigos elegíveis para a leitura integral, dos quais dois foram excluídos, após leitura na íntegra por não adequação ao tema, sendo usados, portanto, 13 publicações para constituir esta revisão.

O fluxo de seleção dos artigos desta pesquisa encontra-se demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos para revisão integrativa.



Fonte: Autoria própria.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na maior parte dos estudos (8 de 13) o maior número de casos de suicídio ocorreu em homens, no entanto, algumas pesquisas destacaram que as mulheres tentam o suicídio mais frequentemente do que os homens, mas estes usam métodos mais letais (BEAUCHAMP *et al.*, 2020). As mulheres geralmente optam pela ingestão de substâncias tóxicas, enquanto os homens tendem a usar armas de fogo (FORSMAN *et al.*, 2018; BEAUCHAMP *et al.*, 2020). Uma possibilidade de explicação levantada pela literatura é o fato de os homens postergarem a busca de ajuda médica, podendo agravar quadros de transtornos mentais.

Tal dado pode estar ligado a uma das características presentes nas tentativas de suicídio: o desejo de mudança da realidade, seja em forma de recompensa positiva, mais frequentemente usado para obtenção de algo, ou como recompensa negativa, associado ao interesse de escape de determinada demanda (NOCK; PRINSTEIN, 2004).

Em relação à média de faixa etária das vítimas de suicídio, os estudos analisados revelaram um intervalo de prevalência entre 35 e 64 anos de idade. Tal resultado é condizente com a literatura, que determina uma faixa etária mais atingida foi entre 45 e 64 anos, tanto em homens quanto em mulheres (GIORGETTI *et al.*, 2020; ÁLVAREZ-FREIRE *et al.*, 2020; FORSMAN *et al.*, 2018). Contudo, trabalhos nacionais mostram também picos de suicídio na faixa de 85-89 anos, principalmente relacionados ao sexo masculino (FRANCK; MONTEIRO; LIMBERGER, 2021). Em contrapartida a estes resultados, alguns trabalhos enfatizam o suicídio como segunda causa de morte entre os jovens de 15 a 29 anos de ambos os sexos (BRASIL, 2019; CHIAPPINI *et al.*, 2021). Tal divergência levanta hipóteses da real motivação desse tipo de violência, o primeiro podendo estar associado às frustrações da vida adulta e o segundo à uma perspectiva de alterações neurobiológicas e/ou exposição a substâncias psicoativas, por exemplo.

As principais causas de morte por suicídio aconteceram através de intoxicação por drogas, enforcamento, arma de fogo, precipitação, e em menor número, uso de arma branca. Dentre as substâncias mais utilizadas na intoxicação estão os antidepressivos, as drogas de abuso, os benzodiazepínicos, os analgésicos e os antipsicóticos. O álcool também surgiu como uma substância recorrente. (WANG *et al.*, 2019; ÁLVAREZ-FREIRE *et al.*, 2020; FRANCK; MONTEIRO; LIMBERGER, 2021; METHLING

*et al.*, 2018; SHIELS *et al.*, 2020). Além disso, um dos estudos analisados enfatizou a utilização de gases tóxicos, principalmente hélio e nitrogênio, os quais a utilização vem em ascensão devido a disseminação virtual de técnicas de suicídio sem dor (GIORGETTI *et al.*, 2020).

Quanto aos fatores associados evidenciados nesta revisão, destacam-se os transtornos psicológicos, principalmente os depressivos e os de ansiedade (RAHIKAINEN *et al.*, 2018; PROENÇA *et al.*, 2020). Aliado a isso, estão outros fatores de risco: baixo nível educacional, história de tentativas de suicídio anteriores e uso de álcool/drogas no momento do agravo. Há uma relação bem estabelecida na literatura entre o consumo e policonsumo desmedido de substâncias psicoativas e as mortes por suicídio, decorrentes principalmente do aumento da produção, com novos compostos sendo introduzidos no mercado continuamente, e da disseminação virtual dessas drogas (CHIAPPINI *et al.*, 2021).

Em relação à autópsia dos casos de suicídio por intoxicação, os fatores *post-mortem* que mais interferem na análise são fenômenos putrefativos (GIORGETTI *et al.*, 2020). A técnica para dosagem de substâncias nos tecidos humanos mais utilizada nos trabalhos avaliados em questão foi a cromatografia (RAHIKAINEN *et al.*, 2018; GIORGETTI *et al.*, 2020; KRIIKKU, 2020; PROENÇA *et al.*, 2020). E os achados no exame do cadáver demonstram alterações não específicas, as quais podem estar associadas às mortes nas intoxicações em geral, como retenção de fluidez sanguínea após morte súbita, congestão e edema pulmonar, ou falência de múltiplos órgãos (WANG, 2019).

Ademais, outro fator relevante enfatizado em alguns trabalhos refere-se às limitações quanto a quantificação da concentração de álcool nas amostras sanguíneas, devido ao viés da produção *post-mortem* de etanol, principalmente nas suspeitas de mortes por intoxicação alcoólica (WANG, 2019). Outros fatores que podem alterar a análise, principalmente nos casos de inalação de gases, são fatores intrínsecos como: a perda sanguínea, nível de glicemia sérica, caquexia, obesidade, temperatura e até mesmo vestuário (GIORGETTI *et al.*, 2020). Tais situações tornam o diagnóstico forense das mortes por intoxicação uma tarefa desafiadora, devido, muitas vezes, à falta de informações do uso prévio de substâncias que, apesar de não configurarem causa da morte, podem atuar como fatores sinérgicos (PROENÇA *et al.*, 2020).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o fenômeno multifatorial do suicídio, é imprescindível que os fatores associados sejam conhecidos para que meios efetivos de prevenção possam ser executados, assim como servir de alerta aos profissionais de saúde. Desse modo, evidencia-se a importância da análise toxicológica em casos de suicídio, pois para a construção de uma política pública preventiva assertiva é necessário que as características das vítimas sejam estudadas.

No presente estudo a intoxicação por drogas e o auto envenenamento foram métodos bastante utilizados para a concretização do suicídio. Posto isso, considera-se que o fácil acesso à medicação e outras substâncias pode ser um fator de risco. Assim, salienta-se o caráter interdisciplinar da prevenção do suicídio e que não se trata apenas de um problema individual e sim de saúde pública, que afeta vários países.

Tendo em vista esse modelo interdisciplinar, a equipe de saúde, com destaque para os profissionais da saúde mental, pode desempenhar um papel relevante a partir do conhecimento dos fatores que levam as pessoas a esses atos extremos, podendo colaborar para amenizar o sofrimento dos pacientes.

Nesta pesquisa, foram observadas limitações, pois não se realizou a avaliação da qualidade metodológica dos artigos e a não inclusão de outros idiomas.

## REFERÊNCIAS

- ÁLVAREZ-FREIRE, I. et al. Investigación toxicológica en suicidios a partir de las muestras recibidas en el Servicio de Toxicología Forense de la Universidad de Santiago de Compostela en el periodo 2009-2018. *Rev. Toxicol.*, v. 37, n. 1, p. 30-34, 2020.
- ARRUDA, Vilmeyze Larissa de. et al. Suicídio em adultos jovens brasileiros: série temporal de 1997 a 2019. *Ciência & Saúde Coletiva*, [S.L.], v. 26, n. 7, p. 2699-2708, jul. 2021.
- AUCKLOO, Marie Belle Kathrina Mendoza; DAVIES, Bronwen Beth. Post-mortem toxicology in violent fatalities in Cape Town, South Africa: a preliminary investigation. *Journal Of Forensic And Legal Medicine*, [S.L.], v. 63, p. 18-25, abr. 2019.
- BEAUCHAMP, Gillian A. et al. Sex differences in patients with suicidal intent that are managed by toxicologists. *The American Journal Of Emergency Medicine*, [S.L.], v. 38, n. 2, p. 333-338, fev. 2020.

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico**. Brasília, v. 50, n. 15, jul. 2019.
- CHIAPPINI, Stefania. *et al.* New Psychoactive Substances and Suicidality: a systematic review of the current literature. **Medicina**, [S.L.], v. 57, n. 6, p. 580, 6 jun. 2021.
- FORSMAN, Jonas. *et al.* Selective serotonin re-uptake inhibitors and the risk of violent suicide: a nationwide postmortem study. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 75, n. 3, p. 393-400, 3 nov. 2018.
- FRANCK, Maria Cristina; MONTEIRO, Maristela Goldnadel; LIMBERGER, Renata Pereira. Perfil toxicológico dos suicídios no Rio Grande do Sul, Brasil, 2017 a 2019. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.L.], v. 45, p. 1, 12 mar. 2021.
- FRANCK, Maria Cristina; MONTEIRO, Maristela Goldnadel; LIMBERGER, Renata Pereira. Mortalidade por suicídio no Rio Grande do Sul: uma análise transversal dos casos de 2017 e 2018. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 2:e2019512, 2020.
- GIORGETTI, Arianna. *et al.* Deaths related to nitrogen inhalation: analytical challenges. **Forensic Science International**, [S.L.], v. 317, p. 110548, dez. 2020.
- KRIIKKU, Pirkko. *et al.* Femoral blood concentrations of flualprazolam in 33 postmortem cases. **Forensic Science International**, [S.L.], v. 307, p. 110101, fev. 2020.
- METHLING, Maximilian. *et al.* Toxicological findings in suicides – frequency of antidepressant and antipsychotic substances. **Forensic Science, Medicine And Pathology**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 23-30, 5 nov. 2018.
- NOCK, Matthew. K., & Prinstein, Mitchell J. A functional approach to the assessment of self-mutilative behavior. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, v. 72(5), p. 885- 890, 2004.
- PAREKH, Utsav; GUPTA, Sanjay. Epidemi-toxicological profile of poisoning cases - A five years retrospective study. **Journal Of Forensic And Legal Medicine**, [S.L.], v. 65, p. 124-132, jul. 2019.
- PÉREZ, Mayasil Morales. *et al.* Intoxicación por barbitúricos, una mirada toxicológica. **Horizonte sanitario**, v. 18, n. 2, p. 111-118, mai. 2019
- PROENÇA, Paula. *et al.* Identification and Quantification of Antipsychotics in Blood Samples by LC-MS-MS: case reports and data from three years of routine analysis. **Journal Of Analytical Toxicology**, [S.L.], v. 44, n. 8, p. 915-922, 11 ago. 2020.
- RAHIKAINEN, Anna-Liina. *et al.* Completed suicides of citalopram users—the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. **International Journal Of Legal Medicine**, [S.L.], v. 133, n. 2, p. 353-363, 1 set. 2018.

SHIELS, Meredith. *et al.* Trends in Mortality From Drug Poisonings, Suicide, and Alcohol-Induced Deaths in the United States From 2000 to 2017. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 9:e2016217, 2020.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

WANG, Lin-Lin. *et al.* A retrospective study of poisoning deaths from forensic autopsy cases in northeast China (Liaoning). **Journal of Forensic And Legal Medicine**, [S.L.], v. 63, p. 7-10, abr. 2019.

WHO. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. **Geneva: World Health Organization**; p. 1-35, 2021.



# CAPÍTULO XXIV

## TOXICOLOGIA GENÉTICA EM FOCO – UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-24

Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes<sup>1</sup>

Ludmila Silva da Cunha<sup>1</sup>

Cássio Rafael Correia Lima<sup>1</sup>

Francisco Erique Ribeiro Melo<sup>1</sup>

Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmico(a) do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

<sup>2</sup> Professora Doutora do curso de Medicina. Universidade Estadual do Ceará – UECE

### RESUMO

Recentemente, ocorreu a ascensão exponencial do conhecimento nas áreas da Genética e da Toxicologia, com a fusão de conceitos e de mecanismos que antes eram analisados de forma separada, dando origem ao campo da Toxicologia Genética. Para um melhor entendimento nessa área, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com a análise de artigos científicos obtidos das bases de dados LILACS e MEDLINE, bem como monografias e bibliografia da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), do Instituto Nacional do Câncer (INCA), da Fundação do Câncer e da *American Cancer Society*. Assim, revisão de literatura apresenta aspectos gerais da Toxicologia Genética, ressaltando os agentes carcinógenos e mutágenos, seus mecanismos de dano ao DNA em humanos e os mecanismos de reparo desse material genético. Por ser uma área relativamente nova, evidencia-se a necessidade de ainda mais estudos elucidativos em relação aos mecanismos das ações de diversas substâncias em relação ao DNA e as vias epigenéticas, sendo imprescindível uma maior quantidade de pesquisas nesse campo cada vez mais pertinente no contexto médico-científico.

**Palavras-chave:** Toxicologia Genética. Mutagênese. Genotoxicidade. Carcinogênese. Reparo do DNA.



## 1. INTRODUÇÃO

A Toxicologia Genética é um campo científico misto que se utiliza tanto da lógica genética quanto da toxicológica, analisando a ação de agentes físicos, químicos ou biológicos. Esses agentes podem atuar em processos genéticos ou epigenéticos, em especial de forma nociva, contribuindo para patologias, dentre elas o câncer (PRESTON; HOFFMANN, 2008).

A presente pesquisa bibliográfica teve como objetivo realizar um levantamento na literatura científica vigente acerca dos conhecimentos no campo da Toxicologia Genética, com a definição e discussão dos processos de mutagênese, carcinogênese e reparo do DNA, em especial aqueles relevantes para seres humanos.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com resultados apresentados sob a forma de revisão de literatura em tópicos. Foram examinados artigos científicos publicados em inglês e em português obtidos nas bases de dados LILACS e MEDLINE e a partir de outras ferramentas de busca, como o Google Scholar, através da utilização dos seguintes descritores ou palavras-chave “Toxicologia Genética”, “Carcinógenos”, “Mutágenos”, “Genotoxicidade” e os respectivos correspondentes em inglês. Também foram incluídas monografias e bibliografias de instituições como a *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a Fundação do Câncer e a *American Cancer Society*.

## 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 3.1. GENOTOXICIDADE E POSSÍVEIS REPERCUSSÕES CLÍNICAS

O DNA está constantemente sujeito a alterações, sejam elas naturais, devido a algum erro durante a replicação, ou induzidas por agentes externos, os quais podem atuar por diferentes mecanismos que podem causar danos na molécula, como as quebras simples e da dupla fita ou a formação de ligações cruzadas. Há inúmeros meios de danificar o DNA, existindo mecanismos de reparo desses danos; porém ao serem comprometidos, os mecanismos de reparo ineficientes também repercutem em

alterações na molécula que podem culminar em manifestações clínicas, a exemplo de neoplasias (BROOKS, 1997; SEITZ; BECKER, 2007; OLIVEIRA et al., 2007).

Muitas substâncias químicas têm potencial genotóxico, podendo induzir danos ao DNA através de mecanismos diversos, a exemplo do etanol, que, por processos diretos ou indiretos, após sua metabolização, danifica o DNA por induzir o estresse oxidativo e a formação de adutos (BROOKS, 1997; SEITZ; BECKER, 2007). Metais como o arsênio e o níquel podem inibir os mecanismos de reparo do DNA e causar a acetilação de histonas e hipermetilação do DNA; compostos halogenados podem induzir mutações somáticas. Outras substâncias, como os carbamatos, podem causar, além de mutações, aberrações cromossômicas e transformação celular (OLIVEIRA et al., 2007).

Com o acúmulo de erros, adutos e danos celulares, em especial no DNA, um crescente número de células entra em apoptose ou têm seu crescimento e proliferação incontroláveis, evoluindo para neoplasias. Contudo, há mecanismos celulares encarregados de tentar mitigar quantitativamente essas alterações (COHEN; ARNOLD, 2010). Após o reconhecimento do dano ao DNA, proteínas específicas são recrutadas para interromper o ciclo celular; mas à frente, outras proteínas são também recrutadas para corrigir o defeito propriamente dito (NEPOMUCENO et al., 2017).

O reparo direto das cadeias danificadas pode ocorrer por excisão de base, com participação da enzima hidrolisante glicosilase, a qual remove a base aberrante, e das enzimas AP-endonuclease e AP-liase, as quais retiram a pentose e o fosfato antes ligados à parte danificada. Posteriormente, a enzima DNA polimerase, utilizando a parte complementar, a qual está normal, preenche o espaço deixado. Por fim, a DNA ligase finaliza o reparo, com a realização da ligação fosfodiéster. Já o reparo por excisão de nucleotídeos é mais amplo, e ocorre primeiramente pela identificação da anormalidade por enzimas. Depois, tal complexo enzimático realiza cortes precisos, o que resulta na remoção de um filamento, o qual também é preenchido pela DNA polimerase e finalizado com a DNA ligase (NEPOMUCENO et al., 2017; MENCK; MENEGHINI, 2015).

O reparo por recombinação homóloga acontece, em sua maioria, na fase G2 e no fim da fase S e é bastante utilizado em quebras de fita dupla de DNA. Nesse processo, a informação contida no par homólogo é usada como molde para consertar a parte danificada. Desse modo, a correção do dano é realizada pela recombinação da parte lesada com o segmento homólogo da cromátide irmã saudável. Contudo, é possível que

essa ligação de fitas de DNA entre cromossomos cause aberrações cromossômicas como a o translocamento. Há também a recombinação não homóloga (NHEJ), a qual é ainda mais comum que a primeira, principalmente em mamíferos. Nela, as partes terminais das duas moléculas de DNA são pareadas e se recombinam. Contudo, pode haver perdas de bases nitrogenadas, principalmente nas partes terminais das duplas fitas, podendo levar a alterações com resultado indefinido e potencialmente perigoso (NEPOMUCENO et al., 2017; MENCK; MENEGHINI, 2015).

No reparo por mau emparelhamento de bases, um dano pontual em uma única base, ocorre primeiramente o reconhecimento da anormalidade, depois ocorre a estabilização da ligação pela adição de proteínas, corte do DNA com uma margem maior que a do dano propriamente dito, excisão desse pedaço cortado, síntese de uma cadeia correta pela DNA polimerase e finalmente a ligação pela DNA ligase (NEPOMUCENO et al., 2017; MENCK; MENEGHINI, 2015).

Os pontos de checagem mantêm a capacidade de verificação da célula para eventuais necessidades de reparo do DNA e é coordenado por proteínas e metabólitos. Os danos no DNA, após identificados, ativam uma cascata de sinalização, resultando na fosforilação da proteína p53, a qual por sua vez ativa o gene que codifica a proteína p21, inibindo as quinases dependentes de ciclinas, parando a célula no ponto de G1 até o devido reparo. Além disso, a p53 ativa genes de reparo ao DNA, e caso o reparo não aconteça, a p53 se acumula e induz a apoptose (NEPOMUCENO et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2007).

Durante a fase G1, os principais danos são causados por agentes químicos, espécies reativas de oxigênio e radiação ionizante. Nessa fase o método de reparo mais comum é por excisão de nucleotídeo, apesar de outros também serem importantes. Nessa fase o DNA está particularmente propenso a sofrer lesão por radiação ionizantes, podendo até romper a fita dupla, podendo ocorrer reparo por recombinação homóloga ou não homóloga (NEPOMUCENO et al., 2017).

Na fase S, é comum a ocorrência de incorporação errada de nucleotídeos, criando lacunas ou intervalos, além da possibilidade de ocorrer o colapso na forquilha de replicação, podendo desestabilizar a fita de DNA, acontecendo a ruptura dela por excesso de tensão. Esse excesso de tensão pode ser consertado por topoisomerases,

realizando rupturas transitórias no DNA. Já as lacunas e os intervalos são corrigidos pela recombinação homóloga (NEPOMUCENO et al., 2017).

Na fase G2, devido à compactação do DNA, a correção das quebras de dupla fita terá que ser corrigida antes do término dessa fase, podendo ser utilizadas técnicas como a recombinação homóloga. Por fim, durante a fase G0, grande parte das anormalidades no DNA estão ligadas à própria replicação em si. Outros danos como estresse oxidativo e formação de adutos são corrigidos respectivamente por excisão de base e de nucleotídeos (NEPOMUCENO et al., 2017).

Tais mecanismos de checagem e de reparo ao DNA são imprescindíveis para manter o genoma funcional e saudável. Caso esses mecanismos não sejam o suficiente para reparar certos danos, efeitos genotóxicos estimulam a apoptose da célula, impedindo a perpetuação desse DNA aberrante. Porém é possível que a anormalidade no DNA consiga passar despercebida, o que confere grandes riscos ao aparecimento de neoplasias. Importante ressaltar que esse reparo de DNA danificado depende tanto da característica da lesão quanto da fase da divisão celular a qual a célula se encontra, e que diferentes substâncias químicas interagem de forma complexa nesses aspectos, sendo caracterizados como possíveis agentes carcinogênicos (NEPOMUCENO et al., 2017; COHEN; ARNOLD, 2011), o que suscita esforços contundentes para estudar e analisar mecanismos de tais substâncias na promoção de danos ao DNA.

A Tabela 1 relaciona os tipos de danos ao DNA causados por diferentes substâncias e as repercussões clínicas destes danos, como o desenvolvimento de neoplasias.

**Tabela 1 – Tipos de dano ao DNA por grupos de substâncias, órgãos afetados e neoplasias relacionadas.**

Substâncias químicas genotóxicas	Tipo de dano ao DNA	Órgão afetado/ Tipo de neoplasia
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	Formação de adutos com bases purinas	Pele, pulmão, estômago, fígado
Aminas e Amidas aromáticas	Aumentam a taxa de divisão do DNA	Bexiga, fígado

Substâncias químicas genotóxicas	Tipo de dano ao DNA	Órgão afetado/ Tipo de neoplasia
Carbamatos	Mutação gênica, aberração cromossômica, transformação celular	Fígado, rim
Compostos halogenados	Mutação somática, mudança do ciclo celular	Fígado, Rim, Pulmão
Metais	Estresse oxidativo, inibição do reparo do DNA, acetilação de histonas e hipermetilação do DNA	Pele, Pulmão, próstata, Fígado, Rins
Antineoplásicos	Formação de ligações cruzadas interfilamentares	Leucemia
Compostos N-nitrosos	Formação de adutos em N e O nas bases de DNA	Fígado, pulmão, rins
Carcinógenos naturais	Formação de adutos na guanina, reação com RNA proteínas	Fígado, Pulmão

Fonte: Traduzido e adaptado de OLIVEIRA et al., 2007.

## 3.2. MUTAGÊNESE

A mutagênese consiste em um conjunto de processos biológicos que dão início a uma mutação. Esse fenômeno pode ocorrer de maneira controlada em laboratório ou naturalmente, como a exposição ao sol e principalmente o contato com agentes mutagênicos por meio da alimentação e da inalação de determinados compostos químicos (BASU, 2018).

A maior parte das mutações causadas por agentes físicos e químicos são substituições das bases ou pequenas deleções. Outro fato importante é que a mutagênese ocorre devido a diversos fatores e depende de uma desigualdade entre fatores de reparo e dano ao material genético. Logo, quando a verificação de alterações genéticas é feita em fases iniciais da divisão celular, menor a probabilidade de uma mutação ocorrer. Esses mecanismos são semelhantes para as células somáticas e germinativas, com a diferença do caso das células germinativas (ovócito), em que não há a fase S até que o zigoto seja formado; assim, o ovócito é mais resistente a alterações genéticas por agentes químicos (CHATTERJEE, 2017).

### 3.3. CARCINOGENESE

Em geral, o desenvolvimento de neoplasias é precedido por mutações gênicas, alterações cromossômicas e aneuploidias. Desses, agentes mutagênicos e clastogênicos são descritos muitas vezes como iniciadores na carcinogênese em linhagens somáticas, mas também podem resultar em doenças genéticas na linhagem germinativa (OLIVEIRA et al., 2007).

A etapa de iniciação é a primeira no desenvolvimento da carcinogênese. Nessa fase, alguns genes sofrem mutações causadas por agentes carcinogênicos. A partir disso, estas células que portam alterações genéticas se encontram num estágio de preparação, caso recebam um segundo estímulo de caráter epigenético, saem da situação de dormência e passam para a etapa seguinte (COHEN; ARNOLD, 2010).

Na segunda etapa da carcinogênese, as células que foram alteradas geneticamente são afetadas por agentes conhecidos como oncopromotores. Quando o contato com este agente ocorre de forma prolongada e constante, é iniciada uma série de eventos reversíveis que progridem lenta e gradualmente, e que, com o devido tempo, tornará a célula saudável em uma célula maligna. O encerramento do contato entre a célula e o agente oncopromotor aumenta a probabilidade de que o processo seja interrompido (COHEN; ARNOLD, 2010).

A progressão é o nome dado ao terceiro estágio da carcinogênese. Este estágio tem como características a irreversibilidade e a multiplicação descontrolada das células que foram alteradas geneticamente, sendo questão de tempo até que a quantidade de células malignas seja suficiente para apresentar sintomas clínicos. Mesmo após todas essas etapas a célula tumoral ainda pode ser destruída pelo sistema imune, mas não obrigatoriamente já que essas células malignas podem não ser identificadas por um sistema imune competente (COHEN; ARNOLD, 2010).

### 3.4. PROTO-ONCOGENES E GENES SUPPRESSORES DE TUMOR

Dois tipos de genes estão relacionados às alterações genéticas, sendo um o responsável por impedir essas alterações e o outro aquele que causa as alterações quando sofre mutações devido a fatores externos: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor, respectivamente (BASU, 2018).

Os proto-oncogenes são genes comuns em todas as células, estes são responsáveis por eventos que resultam na multiplicação e diferenciação celular. Além disso, os proto-oncogenes podem ser nocivos em caso de expressão excessiva ou quando sofrem alterações, tornando-se oncogenes (FERRARI; ANA, 2006).

Os genes supressores de tumor são responsáveis por inibir expressões fenotípicas malignas de células que apresentam alterações características de malignidade, como proliferação e crescimento desregulados. Esses genes frequentemente estão mutados em boa parte das neoplasias humanas sem levar em conta as neoplasias de caráter hematológico. Dentre esses genes os principais são o p53 e o Rb (WARD; LAURA, 2002).

### 3.5. AGENTES CARCINÓGENOS

Segundo a IARC, carcinógeno é todo e qualquer agente físico, químico ou biológico que possa causar câncer. Estes carcinógenos são divididos em grupos de acordo com o potencial de desenvolvimento de neoplasias em seres humanos e animais (Tabela 2).

Tabela 2 – Classificação dos carcinógenos, segundo a IARC, e exemplos de substâncias químicas carcinogênicas.

Grupo	Característica	Carcinógenos químicos
Grupo 1	Carcinogênico para humanos.	Benzeno, Asbestos, Crômio, Tabaco
Grupo 2A	Provavelmente carcinogênico para humanos: Evidência limitada em humanos; evidência suficiente em animais.	DDT, Acrilamida, 2-nitrotolueno
Grupo 2B	Possivelmente carcinogênico para humanos: Evidência limitada em humanos; evidência insuficiente em animais.	Progestágenos, Bromato de potássio
Grupo 3	Não classificável quanto à carcinogenicidade em humanos: Evidência inadequada em humanos para processos carcinogênicos.	Tolueno, Café, Chás

Fonte: Traduzido e adaptado de IARC Monographs, atualizado em 2021.

### 3.5.1. CARCINÓGENOS GENOTÓXICOS

Embora se acredite que o desenvolvimento do câncer esteja associado diretamente com o dano ao DNA, sabe-se que existem diversos estágios da carcinogênese e que, provavelmente, em algum desses estágios eventos genotóxicos possam contribuir com a formação da mutação (PHILLIPS; ARLT, 2018). A genotoxicidade diz respeito, mais especificamente, ao poder que certos agentes químicos possuem para induzir mudanças na sequência de nucleotídeos e, portanto, alterar de forma significativa a sua informação genética, podendo levar ao desenvolvimento de câncer (LUPARELLO; et al, 2021).

Os carcinógenos genotóxicos podem ainda ser subdivididos em: diretos, quando a ação carcinogênica ocorre no tecido de exposição; e indiretos, quando a ação carcinogênica se dá nos tecidos de metabolização do agente químico, e não no local de exposição (KLAUNIG; KAMENDULIS, 2012, p. 109).

### 3.5.2. CARCINÓGENOS NÃO-GENOTÓXICOS

As substâncias carcinógenas não-genotóxicas são caracterizadas por potencializarem o efeito dos carcinógenos iniciadores (carcinógenos genotóxicos) e, por esse motivo, também podem ser chamadas de promotores. Por necessitarem de um agente iniciador, os compostos classificados como não-genotóxicos são frequentemente considerados como carcinógenos incompletos, enquanto os iniciadores são classificados como carcinógeno completos (GOMES-CARNEIRO; RIBEIRO-PINTO; PAUMGARTEN, 1997). A exposição continuada, ou seja, crônica, aos carcinógenos não-genotóxicos pode induzir neoplasias por outros mecanismos que não o dano ao DNA. Por esse motivo, essas substâncias também podem ser classificadas como carcinógenos epigenéticos.

Dos mecanismos epigenéticos relacionados à carcinogênese, destacam-se a metilação do DNA e a acetilação, metilação e fosforilação de histonas. Além disso, a desmetilação de regiões promotoras das ilhas CpG podem resultar em uma super expressão de proto-oncogenes, e o silenciamento da expressão gênica pode resultar de uma hipermetilação, podendo também resultar na condensação cromossômica, ademais, a acetilação e metilação de histonas estão relacionadas ao silenciamento de genes. Essas mudanças também podem alterar a sensibilidade do DNA a agentes genotóxicos, favorecendo a ação de mutágenos e carcinógenos (CHAPPELL, 2016).

### 3.5.3. CARCINÓGENOS INORGÂNICOS

Alguns metais inorgânicos, como os metais pesados, podem agir como agentes carcinogênicos; isto porque estes elementos são absorvidos pelo organismo, mas não são eliminados, levando a uma acumulação destes nos tecidos e, como consequência, podem ocorrer efeitos tóxicos graves, a exemplo do desenvolvimento de neoplasias (CRUZ; SANTOS; SILVA, 2021).

## 3.6. CARCINOGENESE QUÍMICA EM SERES HUMANOS

O processo de evolução da sociedade se confunde com o avanço no conhecimento e na empregabilidade de compostos químicos, seja no processo de fabricação de materiais de base, de produtos industriais, de produção de alimentos e de energia, de medicamentos, entre outras vastas áreas de aplicações desses produtos. Contudo, parte desses produtos está envolvida em processos de carcinogênese, sendo estes compostos categorizados como: carcinógenos ocupacionais; medicamentos carcinogênicos; e carcinógenos ambientais ou relacionados ao estilo de vida. Estes compostos vêm sendo estudados, a fim de criar protocolos de manuseamento e de prevenção de processos carcinogênicos relacionados a esses produtos químicos (OLIVEIRA et al., 2007).

### 3.6.1. CARCINÓGENOS OCUPACIONAIS

Carcinógenos ocupacionais são substâncias, misturas ou radiação ionizante presentes no trabalho que, devido à exposição prolongada, causam aumento da incidência de neoplasias benignas ou malignas em seres humanos. Segundo a Fundação do Câncer, tal tipo de carcinógeno é responsável por 2 a 4% do total de casos de câncer no Brasil.

Em geral, a localização do câncer está relacionada à rota de absorção e metabolização da substância pelo organismo. As formas de exposição a esses materiais carcinogênicos, com consequente absorção, podem ser: inalação, contato dérmico, ingestão ou, ainda, radiação (LOOMIS et al., 2018). A Tabela 3 traz exemplos de carcinógenos e o tipo de neoplasia que estão relacionados.

Tabela 3 – Exemplos de carcinógenos ocupacionais, suas fontes, formas de exposição e órgãos afetados.

Substância	Ocupação em que são geradas	Formas de exposição	Órgão afetado/ Tipo de neoplasia
Poeira de madeira	Construção, manufatura	Inalação	Cavidade nasal, nasofaringe
Plutônio	Usinas nucleares	Radiação	Ossos, fígado, pulmão
Benzeno	Produção de compostos químicos	Inalação, contato dérmico	Leucemia
Amianto (asbesto)	Mineração, processamentos, transporte	Inalação	Pulmão, laringe, ovário
Sílica	Mineração, pedreiras, indústria de cimento, construção	Inalação	Pulmão
Berílio	Mineração, fabricação de eletrônicos	Inalação, contato dérmico	Pulmão
Formaldeído	Manufatura de compostos químicos, conservação de cadáveres em laboratórios de anatomia	Inalação, contato dérmico	Nasofaringe, leucemia
1, 3-Butadieno	Produção de borracha sintética	Inalação	Órgãos hemolinfáticos

Fonte: Traduzido e adaptado de LOOMIS et al., 2018.

### 3.6.2. CARCINÓGENOS ASSOCIADOS AO ESTILO DE VIDA E A FATORES AMBIENTAIS

Os carcinógenos associados ao estilo de vida estão ligados a fatores cotidianos como a alimentação, sendo uma dieta pobre em antioxidantes ou rica em gorduras, carne vermelha e enlatados importantes fatores de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres; a ingestão de álcool e o uso de tabaco também são clássicos fatores de risco ao câncer associados ao estilo de vida (HENDGES; STOLL; MORESCHI, 2013).

Os carcinógenos ambientais também estão ligados a fatores cotidianos, mas muitas vezes estão fora do alcance direto ou do controle do indivíduo, a exemplo da ingestão de pesticidas carcinogênicos (PLUTH; ZANINI; BATTISTI, 2019; BASSIL et al., 2007).

Tabela 4 – Carcinógenos associados ao estilo de vida e os tipos de câncer relacionadas à exposição a estes.

Substância/hábito	Tipos de câncer relacionados
Tabaco (tabagismo ativo ou passivo)	Leucemia mieloide aguda; bexiga; pâncreas; câncer de fígado; colo do útero; esôfago; rim e ureter; laringe (cordas vocais); boca; faringe (pescoço); estômago; cólon e reto; traqueia, brônquios e pulmão
Etanol	Boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, fígado, intestino e mama
Alimentação (consumo de carne vermelha, gordura animal, alimentos enlatados e embutidos)	Gástrico, cólon, reto, próstata, mama
Obesidade e sedentarismo	Mama, endométrio, intestino, retal

Fonte: Traduzido e adaptado de HENDGES; STOLL; MORESCHI, 2013.

### 3.6.3. MEDICAMENTOS CARCINOGENICOS

Alguns grupos de medicamentos e terapias medicamentosas podem ser indutores de cânceres ou, pelo menos possuem indícios de associação com o desenvolvimento de neoplasias. Algumas classes de fármacos que possuem representantes carcinogênicos são os imunossupressores, como a ciclosporina, considerada carcinógeno tipo 1 pela IARC; outro exemplo são os inibidores de bomba de próton que, utilizados a longo prazo, podem aumentar as chances de desenvolvimento de câncer no estômago em certos indivíduos (JOO, PARK, CHUN, 2019; CHEUNG; LEUNG, 2019). Medicamentos usados para terapia hormonal, a exemplo da progesterona e estrógeno, têm potencial carcinogênico; a terapia combinada estrógeno-progesterona é considerada, segundo a IARC, como carcinógeno (classe 1) (HO, 2003; TRABERT et al., 2020).

Contudo, vale mencionar que há um conhecimento ainda incipiente em relação aos efeitos de muitos fármacos na evolução para neoplasias, e que muitas das evidências atuais não estabelecem uma relação definitiva, mas apenas sugerem associação, o que suscita, a necessidade de um maior esforço intelectual nesse campo a fim de elucidar tais mecanismos.

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O campo da Toxicologia Genética é deveras relevante na análise dos diferentes mecanismos de mutagenicidade e de carcinogenicidade de substâncias, compostos químicos e de radiação ionizante. Tais agentes, considerados genotóxicos, podem estimular dano ao DNA, causando mutações ou outras anormalidades genéticas e epigenéticas que, se não corrigidas por vias de reparo do material genético em diferentes pontos do ciclo celular, podem culminar no desenvolvimento de neoplasias.

Uma vasta gama de substâncias ou de processos são comprovadamente ou possivelmente carcinogênicos. Porém, a Toxicologia Genética é uma área relativamente nova, com conhecimentos ainda incipientes, em que muitos mecanismos danosos ao material genético ou promotores de cânceres ainda não são muito bem compreendidos. Além disso, por escassez de pesquisas na área, muitos carcinógenos possivelmente ainda não foram classificados, implicando na ausência de protocolos de manejo e de prevenção em relação a eles. Desse modo, a Toxicologia Genética apresenta enorme potencial científico no avanço do conhecimento e demanda mais pesquisas na área.

## REFERÊNCIAS

- BASSIL, Kate L. et al. Cancer health effects of pesticides: systematic review. **Canadian Family Physician**, v. 53, n. 10, p. 1704-1711, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria Conjunta nº 5, de 18 de abril de 2019**. Brasília, 2019.
- BROOKS, Phillip John. DNA damage, DNA repair, and alcohol toxicity—a review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 21, n. 6, p. 1073-1082, 1997.
- CHAPPELL, Grace et al. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: a systematic literature review. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 768, p. 27-45, 2016.

- CHATTERJEE, Nimrat; WALKER, Graham C. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 58, n. 5, p. 235-263, 2017.
- CHEUNG, Ka Shing; LEUNG, Wai K. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 12, p. 1756284819834511, 2019.
- COHEN, Samuel M.; ARNOLD, Lora L. Chemical carcinogenesis. **Toxicological Sciences**, v. 120, n. suppl\_1, p. S76-S92, 2011.
- CRUZ, J. V. B. et al. Influence of heavy metals on cancer accommodation: A literature review. **Research, Society and Development, [S. I.]**, v. 10, n. 6, p. e45810615992, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.15992. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15992>. Acesso em: 15 jul. 2021.
- DRISCOLL, Tim et al. **Occupational carcinogens: assessing the environmental burden of disease at national and local levels**. World Health Organization, 2004.
- GOMES-CARNEIRO, Maria Regina; RIBEIRO-PINTO, Luís Felipe; PAUMGARTTEN, Francisco José Roma. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 13, p. 27-38, 1997.
- HENDGES, Deise Juliana Beckel; STOLL, Raul Roberto; MORESCHI, Claudete. A influência de hábitos e estilo de vida no surgimento de neoplasias malignas—uma revisão de literatura. **Revista Destaques Acadêmicos**, v. 5, n. 3, 2013.
- HO, Shuk-Mei. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 1, n. 1, p. 1-8, 2003.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 3. ed. atual. amp. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//acoes-enfermagem-controle-cancer.pdf>>. Acesso em: 16 jul. 2021.
- JOO, Moon Kyung; PARK, Jong-Jae; CHUN, Hoon Jai. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 17, p. 2058, 2019.
- KLAUNIG, James E.; KAMENDULIS, Lisa M. **Carcinogênese Química**. In: KLAASSEN, Curtis D.; WATKINS III, John B. Fundamentos de Toxicologia de Casarett e Doull. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2012. cap. 8, p. 109-120.
- LOOMIS, Dana et al. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 75, n. 8, p. 593-603, 2018.

- LUPARELLO, Claudio et al. Genotoxicity and Epigenotoxicity of Carbazole-Derived Molecules on MCF-7 Breast Cancer Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 7, p. 3410, 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22073410>.
- MENCK, Carlos Frederico Martins; MENEGHINI, Rogério. Prêmio Nobel de Química 2015: Os Mecanismos de Reparo de DNA. **Quím. Nova na Escola, São Paulo**, v. 37, n. 4, p. 264-269, 2015.
- NEPOMUCENO, Leandro et al. Mecanismos de reparo aos danos no DNA nos pontos de checagem do ciclo celular. **Enciclopédia Biosfera**, v. 14, n. 25, p. 881-902, 2017.
- OLIVEIRA, Paula A. et al. Chemical carcinogenesis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 79, p. 593-616, 2007.
- PHILLIPS, David H.; ARLT, Volker M. Genotoxicity: damage to DNA and its consequences. **King's Research Portal**, [S. l.], v. 1, p. 87-110, 2018.
- PLUTH, Thaís Bremm; ZANINI, Lucas Adalberto Geraldi; BATTISTI, Iara Denise Endruweit. Pesticide exposure and cancer: an integrative literature review. **Saúde em Debate**, v. 43, p. 906-924, 2019.
- PRESTON, R. Julian; HOFFMANN, George R. **Genetic toxicology**. Cassaret & Doull's toxicology: The basic science of poisons, v. 7, p. 381-413, 2008.
- RANG, H. P. et al. **Rang & Dale Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- SEITZ, Helmut K.; BECKER, Peter. Alcohol metabolism and cancer risk. **Alcohol Research & Health**, v. 30, n. 1, p. 38, 2007.
- SWERDLOW, Anthony J. et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 31, p. 4096-4104, 2011.
- THULER, Luiz Claudio Santos; SANT'ANA, Denise Rangel; REZENDE, Magda Côrtes Rodrigues. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. In: **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011. p. 127-127.
- TRABERT, Britton et al. Progesterone and breast cancer. **Endocrine Reviews**, v. 41, n. 2, p. 320-344, 2020.

# CAPÍTULO XXV

## ANÁLISE SOBRE O DESCARTE DE MEDICAMENTOS: UM DILEMA SOCIOAMBIENTAL E DE SAÚDE PÚBLICA

DOI: 10.51859/AMPLA.TAM726.2121-25

Andréia Monique Lermen<sup>1</sup>  
Carolina Smaniotto Fronza<sup>2</sup>  
Dinalva Schein<sup>2</sup>  
Naiara Jacinta Clerici<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doutoranda em Microbiologia Agrícola e do Ambiente. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Agrícola e do Ambiente. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS.

<sup>2</sup> Mestranda em Engenharia Química. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química. Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

### RESUMO

O uso de medicamentos faz parte do cotidiano brasileiro e consequentemente, têm-se o descarte de medicamentos vencidos ou em desuso. O incorreto descarte de medicamentos pode ser prejudicial ao meio ambiente e também à saúde humana. Dessa forma, objetivou-se verificar as formas de descarte de medicamentos realizadas pelos consumidores e o conhecimento destes acerca do descarte de remédios vencidos ou em desuso, através de formulário online. A coleta de dados ocorreu entre os meses de maio a julho de 2020, onde os participantes responderam o formulário de forma voluntária e sigilosa. 750 pessoas participaram respondendo o formulário e 99,2% destes assumiram possuir medicamentos em casa. Outro tópico de grande destaque é relacionado ao prazo de validade, onde a maioria aponta que verifica o prazo, porém 47,1% verificam somente quando necessita utilizá-los. Além disso, maior parte dos participantes responderam que não possuem conhecimento das consequências do descarte inadequado de medicamentos. Dessa forma, verificou-se que a população carece de informações e orientações sobre o descarte apropriado desses produtos, pois 87,9% afirmaram que não possuem conhecimento de campanhas públicas relacionadas ao assunto. Sendo assim, é indispensável ações de educação e conscientização abordando e orientando sobre essa problemática.

**Palavras-chave:** Descarte. Medicamentos. Meio ambiente. Saúde pública.



## 1. INTRODUÇÃO

Medicamentos são produtos farmacêuticos utilizados na medicina humana e veterinária, com finalidade profilática, curativa ou paliativa. Trata-se de um produto oriundo de uma tecnologia extremamente difundida, sendo os fármacos disponibilizados à população por meio do mercado farmacêutico. Estudos relatam que, aproximadamente, 80% das pessoas que possuem alguma doença crônica não transmissível fazem o uso de medicamentos diariamente, sendo a alternativa mais utilizada, apesar de haver tratamentos não medicamentosos (Amarante *et al.*, 2017; Bandeira *et al.*, 2019).

Com o crescimento do setor farmacológico, consequentemente, há também o aumento do descarte de medicamentos, seja por não serem utilizados ou por estarem vencidos. Quando o descarte de medicamentos é realizado de forma inadequada, este pode ser prejudicial ao meio ambiente e a saúde humana (Aurélio *et al.*, 2015; Amarante *et al.*, 2017). Tal ação é de crescente preocupação no sentido de proposições de soluções e, portanto, fez-se necessário a criação de legislações que regulamentassem e orientassem a população, bem como entidades jurídicas, a realizar o descarte correto desses medicamentos (Lustosa; Silva, 2019).

No Brasil, a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), instituída pela Lei N° 12.305/10, trata da logística reversa como instrumento para o gerenciamento efetivo dos resíduos, ao viabilizar a coleta e a restituição dos resíduos sólidos ao setor empresarial, para reaproveitamento em seu ciclo produtivo ou outra destinação ambientalmente segura (Brasil, 2010). A mesma determina que estabelecimentos farmacêuticos, postos de saúde e laboratórios são incumbidos e responsáveis pelos medicamentos vencidos sob sua propriedade e responsabilizam-se pelo correto descartes dos mesmos (Pinto *et al.*, 2014). No entanto, não havia obrigatoriedade por parte dos mesmos quanto aos resíduos medicamentosos pertencentes aos clientes, e nem legislação que impedissem que os consumidores descartem esses fármacos em lixo comum ou esgotos (Tessaro; Zancanaro, 2013). Nesse sentido, surge o Decreto Federal 10.388 de 05 de junho de 2020 que passa a regulamentar a logística reversa para o descarte de medicamentos vencidos, em desuso e embalagens, sendo uma responsabilidade de fabricantes, distribuidores, comerciantes e consumidores. O

decreto surgiu com uma necessidade para atender demandas ambientais e sanitárias, e será implementado em duas fases, sendo a primeira fase responsável pela instauração de um grupo de acompanhamento de performance (GAP), e a segunda fase de instalação de pontos de coleta e implantação da logística reversa (Brasil, 2020).

Ainda, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) atua como órgão regulamentador do descarte de medicamentos (Anvisa, 2010). Conforme a Resolução RDC 306/04, aprovada pelo mesmo, os estabelecimentos de serviço de saúde, tanto públicos como privados, devem seguir o Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS) (Brasil, 2004). Essa resolução ainda orienta para o descarte de medicamento de risco químico, como medicamentos hormonais, antimicrobianos e imunossupressores, que devem ser destinados a órgãos de vigilância sanitária para o descarte correto, conforme a Resolução N° 358/05 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA) (Brasil, 2005; Feitosa; Aquino, 2016; Viana *et al.*, 2016).

De acordo com o Guia Interfarma, da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, somente em 2018 o varejo farmacêutico brasileiro atingiu um faturamento de cerca de 62,4 bilhões de reais. Considerando as vendas institucionais, ou seja, vendas para o governo, hospitais e planos de saúde, o mercado farmacêutico chegou a movimentar 90,2 bilhões de reais, um crescimento de 11% em relação ao ano anterior (Interfarma, 2019). Ainda, conforme relatório de previsões do mercado farmacêutico global divulgado pelo IQVIA (2019), o mercado farmacológico brasileiro é emergente, com projeções para comercialização de medicamentos entre 43 a 49 bilhões de dólares em 2023.

Portanto, o gerenciamento dos medicamentos é fundamental e carece de fornecimento de informações e ferramentas para a destinação adequada dos medicamentos não usados pela população. Nesse sentido, o presente estudo objetivou verificar qual a forma de descarte de medicamentos utilizada pela população, analisando seu comportamento e conhecimento no que tange a temática dos medicamentos.

## 2. METODOLOGIA

Trata- se um estudo exploratório, descritivo de abordagem quantitativa, desenvolvido através de um formulário online, preparado a partir de um roteiro

semiestruturado para este estudo. A coleta de dados ocorreu entre os meses de maio a julho de 2020, onde os participantes tinham acesso precedido ao objetivo da pesquisa e caso aceitassem participar, preenchiam o formulário de forma voluntária e sigilosa.

Lakatos e Marconi (2003) destacam que os formulários são um sistema de coleta de dados que baseia-se em adquirir informações diretamente do entrevistado, sendo, portanto, um instrumento fundamental para a investigação social. Ainda, o formulário foi realizado de forma online, tendo em vista a pandemia do COVID-19 e assim, os participantes possuíam liberdade em responder e sentiam-se seguros, já que o entrevistador estava ausente fisicamente e as respostas eram anônimas.

O roteiro continha as seguintes perguntas: I) Gênero; II) Qual sua escolaridade?; III) Você possui medicamentos em sua residência?; IV) Quantos medicamentos, em média, são utilizados por mês na sua residência?; V) Você verifica o prazo de validade dos medicamentos?; VI) Em que momento você verifica a validade dos medicamentos?; VII) Como você descarta os medicamentos vencidos ou em desuso?; VIII) Você pensa que a sua forma de descarte está correta?; IX) Que tipo de medicamento você descarta?; X) Você tem informações sobre como realizar o descarte de medicamentos?; XI) Você tem conhecimento das possíveis consequências do descarte indevido de medicamentos?; XII) Quais impactos você acredita que o descarte inadequado de medicamentos pode ocasionar?; XIII) Você tem conhecimento sobre algum local que realiza o recolhimento de medicamentos descartados ou em desuso?; XIV) Você tem conhecimento sobre alguma campanha pública que oriente para o descarte adequado de medicamentos?.

As informações obtidas pelo formulário foram compiladas e tabuladas no software Excel para fins de reprodução gráfica, interpretação e análise dos resultados. As análises dos resultados foram realizadas avaliando as distribuições percentuais das respostas obtidas para cada uma das interrogações presentes no formulário.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 750 respostas obtidas através do formulário, predominando o sexo feminino (74,8%), com grau de escolaridade de ensino superior incompleto (47,5%), seguido de ensino superior completo (34,3%).

Em relação a presença de medicamentos na residência, 99,2% dos participantes revelaram possuir medicamentos (Tabela 1). Resultado similar foi obtido em outras pesquisas realizadas através de entrevistas in loco, como de Iob *et al.* (2013) em residências de Porto Alegre/RS, onde 97,9% dos participantes relataram que possuíam medicamentos em suas residências e em estudo realizado em Venâncio Aires/RS por Schneider e Schulte (2013), 100% dos domicílios pesquisados possuíam medicamentos estocados.

Da mesma forma, em estudos realizados em um bairro de Fortaleza, 78,16% da população afirmou possuir medicamentos no domicílio (Feitosa; Aquino, 2016). Já em Presidente Prudente/SP, Costa *et al.* (2017) verificaram que 96% dos entrevistados disseram ter medicamentos em suas residências. Portanto, constata-se que estudos realizados em diferentes regiões do país, mostram que grande parte da população possui medicamentos em seus domicílios.

A predominância de medicamentos nas residências se dá pela facilidade em adquiri-los, principalmente sem receita médica, bem como pela distribuição gratuita de amostras para popularizar o produto. É evidente que as farmácias atuam como comércio de medicamentos, ao invés de prestadores de serviços, contrariando a política nacional da assistência farmacêutica (Schneider; Schulte, 2013; Feitosa; Aquino, 2016).

Quanto a quantidade de medicamentos na residência, 70,5% afirmam fazer o uso de 1 a 5 medicamentos (Tabela 1). À vista disso, verifica-se que as farmácias caseiras são uma realidade na sociedade atual, contendo remédios para emergências, bem como sobras de medicamentos controlados. O que requer atenção, pois manter medicamentos a disposição nos domicílios traz riscos para a saúde, tendo em vista que a população pode automedicar-se ou consumi-los de maneira irracional, podendo desencadear intoxicações (Pinto *et al.*, 2014; Faiolla *et al.*, 2019). Dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), apontam que no ano de 2017 os medicamentos foram os principais agentes de intoxicação em seres humanos no Brasil, representando cerca de 27% dos casos de intoxicação (Fiocruz, 2017). Dessa maneira, é fundamental realizar a leitura da bula, pois ela descreve as informações necessárias para a utilização mais segura do produto pelo paciente, como ação esperada do medicamento, contraindicações, prazo de validade, cuidados com o armazenamento, interrupção do tratamento, cuidados de administração, reações adversas e ingestão

concomitante com outras substâncias. Além disso, é essencial armazenar os medicamentos fora do alcance de crianças, em local seguro, sob proteção da luz, umidade e calor, pois estes fatores podem causar alterações em sua composição, diminuindo sua eficácia ou causando efeitos tóxicos, mesmo estando dentro do prazo de validade (Anvisa, 2010).

Ainda, dos participantes, 89,2% responderam que verificam o prazo de validade dos medicamentos, sendo que 47,1% o fazem no momento que necessita utilizar (Tabela 1). Já em estudo realizado por Feitosa e Aquino (2016), 87,90% dos participantes relataram verificar o aspecto e o prazo de validade antes de consumir o medicamento. Ainda, 76% dos entrevistados por Costa *et al.* (2017) afirmaram observar a aparência e a data de validade antes de utilizar os medicamentos.

Sendo assim, a maior parte da população encontra-se consciente da importância de verificar o prazo de validade dos medicamentos. Portanto, há o consenso de que não deve-se permanecer com o medicamento em estoque e tampouco ingeri-lo após o término da validade. Todavia, apesar de haver legislações completas no Brasil, estas não oferecem orientações e informações para o consumidor final acerca do descarte dos medicamentos vencidos ou em desuso, ou são muito recentes, como ocorre com o Decreto N° 10.388/20, que apesar de regulamentar a logística reversa de medicamentos ainda está em processo de adequação e instalação. Por consequência, o usuário acaba encarregado dessa responsabilidade e, por muitas vezes, realiza o descarte incorretamente, revelando assim a lacuna existente na legislação (Brasil, 2020; Iob *et al.*, 2013; Feitosa; Aquino, 2016).

Tabela 1 - Hábitos de consumo de medicamentos pelos entrevistados.

Variável	n	%
<b>1. Você possui medicamentos na sua residência?</b>		
Sim	744	99,2 %
Não	6	0,8%
<b>2. Quantos medicamentos, em média, são utilizados por mês na sua residência?</b>		
Não faz uso	39	5,2%
1-5	530	70,7%
6-9	100	13,3%

Variável	n	%
10 ou mais	81	10,8%
<b>3. Você verifica o prazo de validade dos medicamentos?</b>		
Sim	669	89,2%
Não	81	10,8%
<b>4. Em que momento você verifica a validade dos medicamentos?</b>		
No momento da compra	60	8%
Quando necessito utilizá-lo	353	47,1%
Nas duas situações acima	256	34,1%
Não verifico	81	10,8%

Fonte: Elaborado pelas autoras, utilizando dados obtidos através de pesquisa de campo.

Em relação à disposição final dos medicamentos pela população, 51,1% afirmam descartá-lo em lixo comum, 6,5% em vaso sanitário, 0,8% em tanque ou pia e 11,1% de outras maneiras, queimando, enterrando no solo ou doando a amigos e/ou familiares. Enquanto 30,5% afirmaram descartar em Unidade Básica de Saúde ou farmácia (Tabela 2). Resultados similares são reportados na literatura, com predominância do lixo comum como opção de descarte (Scheneider; Schulte, 2013; Pinto *et al.*, 2014; Castro *et al.*, 2016; Feitosa; Aquino, 2016; Costa *et al.*, 2017; Miranda *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2019).

Tabela 2 - Comportamento autorreflexivo acerca do descarte de medicamentos.

Variável	n	%
<b>1. Como você descarta os medicamentos vencidos ou em desuso?</b>		
Lixo comum	383	51,1%
Vaso sanitário	49	6,5%
Tanque/Pia	06	0,8%
Unidade Básica de Saúde/Farmácia	229	30,5%
Outros	83	11,1%
<b>2. Você pensa que a sua forma de descarte está correta?</b>		
Sim	294	39,2%
Não	252	33,6%
Nunca pensou sobre isso	204	27,2%

Variável	n	%
<b>3. Você tem informações sobre como realizar o descarte de medicamentos?</b>		
Sim	462	61,6%
Não	288	38,4%
<b>4. Você tem conhecimento das possíveis consequências do descarte indevido de medicamentos?</b>		
Sim	418	55,7%
Não	332	44,3%

Fonte: Elaborado pelas autoras, utilizando dados obtidos através de pesquisa de campo.

Estes resultados mostram que existem deficiências preocupantes no descarte de medicamentos, pois da forma que vem sendo realizado, descartando principalmente no lixo comum, pode ocorrer a contaminação do solo, de águas superficiais e subterrâneas. Considera-se que as substâncias químicas, ao serem expostas a diferentes condições, como temperatura, umidade e luz, podem converter-se em substâncias tóxicas e perturbar o equilíbrio do meio ambiente (Viana *et al.*, 2016; Bandeira *et al.*, 2019).

No que tange o pensamento dos participantes em relação ao descarte, 39,2% pensam que estão descartando os remédios de forma correta, enquanto 33,6% acreditam não estar correta a forma de descarte e 27,2% nunca pensaram sobre o assunto (Tabela 2). Ramos *et al.* (2017) relataram que apenas 20,2% dos participantes acreditavam que o modo de descarte realizado era o apropriado, enquanto 45,0% nunca refletiram sobre o modo de descarte praticado.

Além disso, 61,6% dos participantes afirmam não possuírem informações sobre como proceder com o descarte de medicamentos (Tabela 2). Resultados superiores são reportados na literatura (Miranda *et al.*, 2018; Pereira *et al.*, 2019), evidenciando que a parcela da população que possui qualquer informação sobre este assunto é muito restrita.

Tendo em vista tais resultados preocupantes acerca do pensamento dos participantes, faz-se necessário a popularização da educação ambiental, a fim de instruir o cidadão acerca do tema. Viana *et al.* (2016) enfatizam a importância da educação ambiental atualmente, sendo uma excelente maneira de modificar o pensamento humano e por consequência, seu comportamento indevido com relação à natureza. Ressalta-se ainda o fato do Brasil ser um dos poucos países que possui uma política de

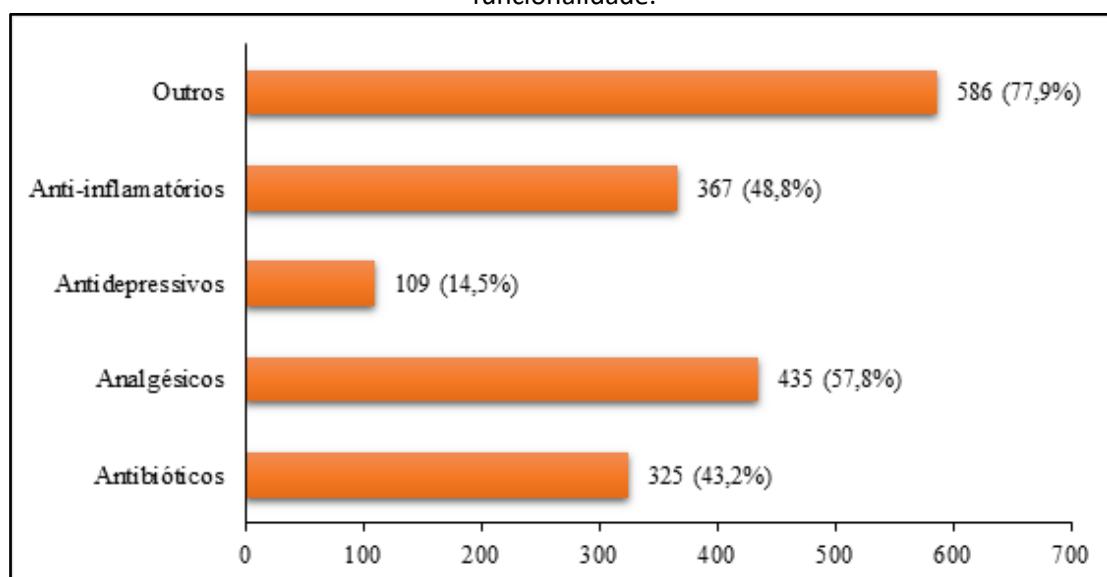
educação ambiental, sendo esta definida pela Lei N° 9.795/99, que de maneira interdisciplinar é obrigatória em todos os níveis de ensino (Brasil, 1999).

Ainda, em relação aos tipos de medicamentos descartados, predominam pomadas, anticoncepcionais, entre outros (77,9%), seguido de analgésicos (57,9%), anti-inflamatórios (48,8%), antibióticos (43,2%) e antidepressivos (14,4%) (Figura 1). Em estudo realizado por Pinto *et al.* (2014), os participantes relataram que descartam antibióticos (39%), analgésicos (33%) e anti-inflamatórios (16%). Do mesmo modo, a pesquisa realizada por Ramos *et al.* (2017) revelou que os antibióticos também foram os medicamentos mais descartados pelos entrevistados, representando 26,3% destes.

Em relação ao conhecimento do participante sobre possíveis consequências do descarte indevido dos medicamentos, 55,7% afirmam conhecer os problemas que isso pode vir a causar (Tabela 2). Enquanto isso, em estudo de Feitosa e Aquino (2016), 71,58% dos entrevistados consideravam que os descartes inadequados ocasionam prejuízos à população, porém 48,16% não sabiam relatar quais eram esses prejuízos. Enquanto isso, nos estudos realizados por Costa *et al.* (2017), 83% dos entrevistados afirmaram saber que o descarte incorreto e irregular de medicamentos pode ocasionar impactos ambientais.

Em relação aos impactos que o descarte incorreto de medicamentos pode ocasionar, 42,3% dos participantes acreditam que pode ocorrer contaminação do solo e água, 27,2% concordam que pode haver intoxicação de pessoas relacionadas ao trato do lixo (garis e catadores), 19,9% acreditam que pode haver o aumento da resistência de microrganismos aos medicamentos, 17,3% acreditam que pode ocorrer contaminação dos alimentos e 64,1% dos participantes afirmam que todas opções citadas anteriormente podem ser ocasionados pelo descarte incorreto (Figura 2).

Figura 1 - Perfil do descarte de medicamentos pelos entrevistados, de acordo com sua funcionalidade.



Fonte: Elaborado pelas autoras, utilizando os dados obtidos através da pesquisa de campo.

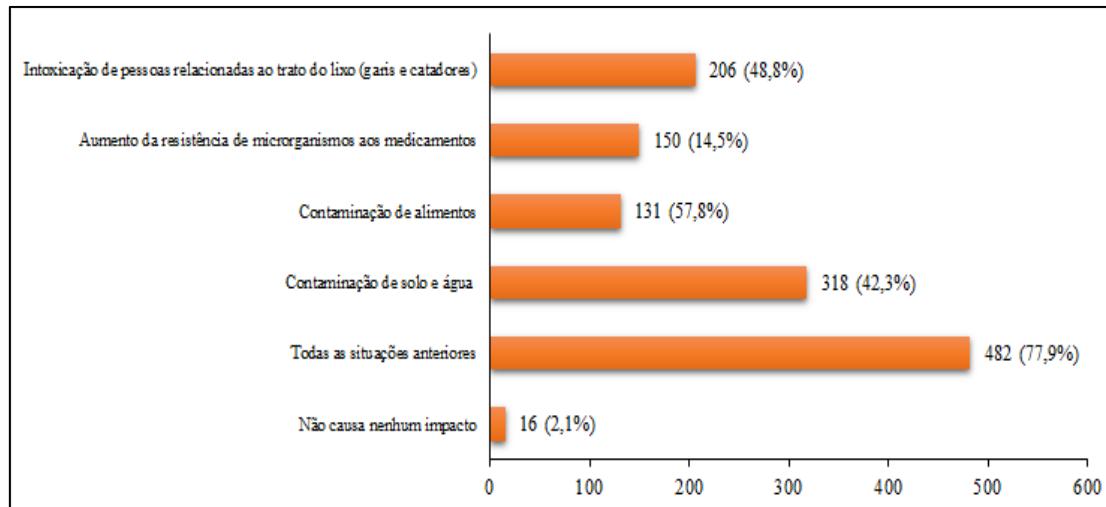
Em estudo semelhante realizado por Pereira *et al.* (2019), quando questionados acerca dos riscos do descarte inadequado de medicamentos, 90,2% dos entrevistados concordaram que o descarte inapropriado de medicamentos traz riscos para o ambiente. Além disso, 68% dos participantes acreditavam que pode trazer riscos individuais e 77,1% consentiram que o descarte incorreto leva a riscos coletivos.

O descarte inadequado é preocupante considerando os impactos que pode ocasionar, já que os fármacos são compostos deveras resistentes, pouco biodegradáveis e têm alto potencial para bioacumulação. Diante disso, diversos países já identificaram fármacos no solo e nas águas, tornando-se uma preocupação mundial que carece de atenção, tendo em vista também que a remoção desses compostos através dos sistemas de tratamento de efluentes e de água não é completa (Pinto *et al.*, 2014; Aurélio *et al.*, 2015).

Nesse âmbito, sabe-se que as concentrações dos compostos são baixíssimas nas descargas domésticas, todavia há inúmeras composições químicas, a exemplo dos estrógenos, que não são consideradas pela legislação vigente e assim, não há tratamento para removê-los com a justificativa das baixas concentrações. Entretanto, há as problemáticas da bioconcentração e biomagnificação, através das quais os organismos aquáticos podem acumular o fármaco no organismo por meio do contato

direto com os efluentes e acabar transferindo estes na cadeia alimentar (Miranda *et al.*, 2018).

Figura 2 - Impactos causados através do descarte incorreto de medicamentos pela perspectiva dos entrevistados.



Fonte: Elaborado pelas autoras, utilizando os dados obtidos através da pesquisa de campo.

Segundo Feitosa e Aquino (2016), os fármacos biologicamente ativos no ambiente interagem com a biota do meio, perturbando o metabolismo, a fisiologia e o comportamento das espécies. Por exemplo, os anticoncepcionais possuem hormônios, que afetam o sistema reprodutivo de organismos aquáticos, ocasionando a feminização de peixes machos. Além disso, os antibióticos, usualmente encontrados nas estações de tratamento de esgotos, possibilitam o surgimento de bactérias resistentes, tendo em vista que estas realizam mudanças em seu material genético, adquirindo assim resistência (Pinto *et al.*, 2014; Aurélio *et al.*, 2015).

Ainda, Ramos *et al.* (2017), ressalta que o contato de catadores de lixos com medicamentos descartados inadequadamente traz riscos à saúde devido ao risco potencial de intoxicação, visto que esses trabalhadores reaproveitam ou consomem alimentos e outros materiais encontrados no lixo, os quais ficam expostos aos medicamentos descartados erroneamente.

Grande parte dos participantes (65,6%) respondeu que não tem conhecimento sobre locais que realizam o recolhimento de medicamentos (Tabela 3). O que indica que a população efetua o descarte de maneira inadequada por falta de informação. Em pesquisas semelhantes, Pinto *et al.* (2014) relataram que 92 % dos entrevistados também desconheciam locais que realizavam o recolhimento de medicamentos

domiciliares, o mesmo foi descrito por Costa *et al.* (2017) onde, 88,12% dos entrevistados não possuíam conhecimento sobre o recolhimento de medicamento.

Tabela 3 - Conhecimento dos participantes acerca do descarte de medicamentos.

Variável	n	%
<b>1. Você tem conhecimento sobre algum local que realiza o recolhimento de medicamentos descartados ou em desuso?</b>		
Sim	258	34,4%
Não	492	65,6%
<b>2. Você tem conhecimento sobre alguma campanha pública que oriente para o descarte adequado de medicamentos?</b>		
Sim	91	12,1%
Não	659	87,9%

Fonte: Elaborado pelas autoras, utilizando dados obtidos através de pesquisa de campo.

Lustosa e Silva (2019) relatam que locais, como redes de farmácias preparadas para a coleta de resíduos de medicamentos, postos de saúde, hospitais e supermercados que tenham convênios com empresas que realizam a coleta dos resíduos sólidos, são considerados adequados para realizar a entrega ou destinação de medicamentos. Também, conforme o Decreto N° 10.388/20, na segunda fase de sua execução, serão instalados pontos fixos de recebimentos de medicamentos domiciliares vencidos e em desuso em farmácias e drogarias, cabendo às mesmas arcar com a aquisição, disponibilização e manutenção de dispensadores. Esse processo ocorrerá de forma gradual, de modo que se tenha um ponto fixo de recebimentos para cada 10.000 mil habitantes em municípios com população superior a 100.000 mil habitantes (Brasil, 2020).

Nesse sentido, Bandeira *et al.* (2019) afirmam que as unidades básicas de saúde e os profissionais que trabalham nesses locais tem um papel fundamental frente à essa problemática, considerando que estes atuam diretamente com a população e com questões relacionadas ao descarte de medicamentos. Já Schneider e Schulte (2013) apontam a importância dos agentes comunitários, que podem atuar diretamente no processo de educação das famílias.

A maioria dos participantes (87,9%) afirma não possuir conhecimento acerca de campanhas públicas que orientem para o descarte adequado de medicamentos (Tabela

3). Corrobora com isto, estudos realizados por Castro *et al.* (2016) e Pinto *et al.* (2014) onde apontam que 88,8% e 98%, respectivamente, dos participantes desconheciam ações ou campanhas acerca da coleta de medicamentos vencidos.

Iob *et al.* (2013) destacam a necessidade de viabilizar pontos de coleta para a população, para que o descarte de medicamentos ocorra de maneira adequada. No entanto, para isso é essencial o papel dos Conselhos de Saúde, como órgãos representativos da sociedade, deliberativos, formuladores de estratégias e responsáveis pelo controle da execução de políticas de saúde. Ainda, Lustosa e Silva (2019) reforçam que é de suma importância a realização de campanhas que visem informar a população acerca dos pontos de coleta de medicamentos em desuso ou vencidos, para que assim não perde o descarte inadequado.

Como alternativa, Viana *et al.* (2016) apontam que podem ser realizadas campanhas de educação ambiental na comunidade escolar, englobando o descarte inadequado de medicamentos e os impactos que isto pode causar. Bem como ações, como a criação de uma farmácia comunitária escolar, através da doação de medicamentos em desuso, a fim de atender pessoas carentes que necessitam de determinados medicamentos.

Ainda, Faiolla *et al.* (2019) reforçam que o ambiente escolar é um ambiente ideal para compartilhar informações e conhecimentos, principalmente no âmbito infantil, considerando que as crianças são multiplicadoras de informações e fiscalizadoras das ações do público adulto. Nesse sentido, os autores realizaram atividades com o público infantil a fim de disseminar conhecimento sobre o armazenamento e descarte correto dos medicamentos, obtendo êxito ao alcançar o objetivo.

Sendo assim, essa problemática requer soluções por meio de ações educativas, preventivas e fiscalizadoras. Contudo, é necessário o envolvimento e comprometimento de vários atores, entidades sociais e governamentais para que através do planejamento, as medidas sejam executadas de forma primorosa, promovendo a saúde da população e a proteção ao meio ambiente (Pereira *et al.*, 2019).

## 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da aplicação do formulário *online*, contatou-se que 99,2% dos participantes possuem medicamentos em casa e 89,2% verificam o prazo de validade

dos mesmos, porém a maioria (47,1%) verifica somente quando necessita utilizar o medicamento. Além disso, 51,1% afirmaram que descartam os medicamentos vencidos em lixo comum e 38,4% não possuem informações referentes ao correto descarte de medicamentos.

Ainda, constatou-se que a população não é consciente sobre os possíveis impactos que o descarte incorreto pode ocasionar no meio ambiente, uma vez que apenas a fração de 44,3% dos participantes respondeu que têm conhecimento das possíveis consequências do descarte inadequado desses medicamentos.

Quando questionados se possuem conhecimento de algum local que realiza o recolhimento de medicamentos descartados ou em desuso, 65,5% responderam que não possuíam essa informação. Consequentemente, verificou-se que a população é carente de informações e de orientações para realizar o descarte de forma adequada, tendo em vista que 87,9% afirmaram que também não possuíam conhecimento de campanhas públicas que orientassem sobre o correto descarte desses fármacos.

Sendo assim, é fundamental que haja ações de educação no âmbito ambiental e da saúde, a fim de minimizar essa problemática. Acredita-se também que a educação ambiental realizada nas escolas deve abordar o correto descarte de medicamentos, considerando que as crianças disseminam a informação e, por consequência, observam e corrigem as inadequadas atitudes de adultos. Da mesma forma, deve-se abordar o assunto em campanhas públicas com o intuito de conscientizar a população e os estabelecimentos sobre o adequado destino de medicamentos em desuso, abordando as consequências ao meio ambiente ocasionadas pelo incorreto descarte.

Por fim, os resultados adquiridos demonstram que os atuais mecanismos jurídicos mostram-se limitados quanto a eficiência prática, especialmente aos que vislumbram propor soluções eficazes perante a temática. O censo indaga falhas sobre os sistemas implementados, uma vez que existem em termos teóricos, porém não fazem parte do conhecimento da população em geral, acarretando imediatamente no atual quadro quantitativo. Contudo, ressalta-se que com o recente Decreto Nº 10.388 de 5 de junho de 2020, que institui o sistema de logística reversa de medicamentos domiciliares vencidos ou em desuso, espera-se uma melhora significativa no cenário de estudo, uma vez que viabiliza uma disseminação informativa otimizada e consistente, visto que propõem rotas de solução aos consumidores.

## REFERÊNCIAS

- Amarante, J. A. S; Rech, T. D; Siegloch, A. E. Avaliação do gerenciamento dos resíduos de medicamentos e demais resíduos de serviços de saúde na Região Serrana de Santa Catarina. **Engenharia Sanitária Ambiental**, v. 22, n. 2, p. 317-326, 2017.
- ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *O que devemos saber sobre medicamentos*, 2010. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br>>. Acesso em: ago. 2020
- Aurélio, C. J.; Pimenta, R. F.; Ueno, H. M. Logística Reversa de medicamentos: estrutura no varejo farmacêutico. **Revista GEPROS**, v. 3, p. 1-15, 2015.
- Bandeira, E. O. et al. Descarte de medicamentos: uma questão socioambiental e de saúde. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, v. 11, n. 1, p. 1-10, 2019.
- Brasil. Decreto N° 10.388, de 05 de junho de 2020. Diário Oficial da União: Seção 1 - Edição Extra, p. 1.
- Brasil. Lei N° 9.795, de 27 de abril de 1999. Diário Oficial da União: Seção 1, p. 1.
- Brasil. Lei N° 12.305, de 2 de agosto de 2010. Diário Oficial da União: Seção 1, p. 3.
- Brasil. Resolução N° 306, de 7 de dezembro de 2004. Diário Oficial da União: Seção 1, p. 49-55.
- Brasil. Resolução N° 358, de 29 de abril de 2005. Diário Oficial da União: Seção 1, número 84, p. 63-65.
- Castro, C. C. et al. Análise e Intervenção no Descarte de Medicamentos Vencidos no Município de Jaraguá do Sul. **Caminho Aberto: Revista de Extensão IFSC**, v. 3, n. 4, p. 33-45, 2016.
- Costa, M. O.; Mafra, R. C.; Ceccato, D. A. Estudo sobre o descarte de medicamentos e educação ambiental no município de Presidente Prudente - SP. **Colloquium Exactarum**, v. 9, n. 3, p. 88-101, 2017.
- Costa, S. C. R. et al. Avaliação do conhecimento dos usuários de Unidades Básicas de Saúde sobre os riscos ambientais decorrentes do descarte incorreto de medicamentos. **Boletim Informativo Geum**, v. 8, n. 1, p. 23-28, 2017.
- Faiolla, F. P. et al. Atividades educativas sobre armazenamento e descarte correto de medicamentos: relato de experiência com público infantil. **Saúde em debate**, v. 43, n. 120, p. 276-286, 2019.

Feitosa, A. V.; Aquino, M. D. Descarte de medicamentos e problemas ambientais: o panorama de uma comunidade no município de Fortaleza/CE. **Ciência e Natura**, v. 38, n. 3, p. 1590-1600, 2016.

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz. Sistema nacional de informações tóxico-farmacológicas: Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e faixa etária, Brasil 2017.

Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. *Guia Interfarma 2019*, 2019. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>>. Acesso em: out. 2020.

Iob, G.; Camillo, E. G. S.; Petry, R. D. Análise da forma de descarte de medicamentos por usuários de uma Unidade de Saúde no município de Porto Alegre/RS. **Revista Infarma Ciêncis Farmacêuticas**, v. 25, n. 3, p. 118-125, 2013.

IQVIA. The global use of medicine in 2019 and outlook to 2023. IQVIA Institute, 2019.

Lakatos, E. M.; Marconi, M. A. Fundamentos de metodologia científica. São Paulo: Atlas; 5. ed., 2003.

Lustosa, J. H. N. C.; Silva, M. M. Gerenciamento de resíduos farmacêuticos, medicamentos vencidos, no município de Corrente - Piauí (Brasil). **Revista Brasileira de Meio Ambiente**, v. 7, n. 1, p. 72-81, 2019.

Miranda, A. C. *et al.* Avaliação do conhecimento dos consumidores de duas cidades da grande São Paulo, Brasil, sobre os impactos causados pelo descarte incorreto de medicamentos. **Interciência**, v. 43, n. 8, p. 580-584, 2018.

Pereira, F. G. F. *et al.* Conhecimento e comportamento autorreferidos sobre descarte domiciliar de medicamentos. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental**, v. 11, n. 1, p. 154-159, 2019.

Pinto, G. M. F.; Silva, K. R.; Pereira, R. F. A. B.; Sampaio, S. I. Estudo do descarte residencial de medicamentos vencidos na região de Paulínia (SP), Brasil. **Engenharia Sanitária Ambiental**. V. 19, n. 3, p. 219-224, 2014.

Ramos, H. M. P. *et al.* Descarte de medicamentos: uma reflexão sobre os possíveis riscos sanitários e ambientais. **Ambiente e Sociedade**, v. 20, n. 4, p. 149-174, 2017.

Schneider, A. P. H.; Schulte, I. Estojo domiciliar de medicamentos na zona urbana do município de Venâncio Aires – RS. **Cinergis**, v. 14, n. 4, p. 176-180, 2013.

Tessaro, P. R.; Zancanaro, V. Recolhimento e descarte dos medicamentos das farmácias caseiras no município de Caçador-SC. **Saúde e Meio Ambiente: revista interdisciplinar**, v. 2, n. 1, p. 118-128, 2013.

Viana, B. A. S.; Viana, S. C. S.; Viana, K. M. S. Educação ambiental e resíduos sólidos: descarte de medicamentos, uma questão de saúde pública. **Revista Geográfica Acadêmica**, v. 10, n. 2, p. 56-66, 2016.





**AMPLA**  
EDITORAS

**2021**



**AMPLA**  
EDITORAS

**2021**

A standard linear barcode is positioned vertically on the left side of the page. It is composed of vertical black bars of varying widths on a white background.

9 786588 332726