

## **26. Epidemiologia das substâncias químicas neurotóxicas**

*Heloísa Pacheco-Ferreira*

*Profa. Adjunta – NESC/UFRJ. Médica Neurologista. Mestre em Saúde do Trabalhador (ENSP/FIOCRUZ). Doutora em Ciências (NAEA/UFPA)*

O uso indiscriminado de substâncias químicas nas indústrias, na agricultura e em campanhas de saúde pública, o risco de acidentes com produtos perigosos e suas emissões para o meio ambiente, na última década, tornaram-se um grave problema de Saúde Pública, devido ao grande número da população exposta. Entre os aspectos preocupantes, estima-se duzentos e cinquenta mil casos de morbidade e mortalidade decorrentes da neurotoxicidade no mundo a cada ano, além da evidência epidemiológica da associação entre poluição ambiental e o aumento de algumas enfermidades clínicas degenerativas nos países industrializados.

E, associa-se a isto, o fato da complexidade do reconhecimento nosológico e do monitoramento de biomarcadores de efeitos das patologias de origem ambiental, entre estas as neurológicas. O escasso conhecimento de como essas substâncias interferem na fisiologia do sistema nervoso, a relativa semelhança com outras doenças consideradas idiopáticas, sem se estabelecer o nexo entre a contaminação ambiental e a referida substância contaminante. O processo de adoecimento é difícil de ser diagnosticado uma vez que os sintomas são inespecíficos, têm grande período de latência, surgindo lentamente. Além disso, em relação às intoxicações químicas, os métodos diagnósticos disponíveis para identificar possíveis alterações neurológicas e neurocomportamentais, nestes casos, têm sido lentamente implantados nos serviços de saúde.

Entre os indicadores de alerta nos sistemas de vigilância ambiental em saúde devem estar incluídas as repercussões precoces à saúde, considerando aquelas tanto acima quanto abaixo do horizonte clínico, com a *finalidade de recomendar e adotar medidas de prevenção e controle das doenças e agravos*. Permite-se assim, observar alterações subclínicas não passíveis de detecção pelos marcadores biológicos de exposição à substâncias químicas, mas que denunciam o agravo silencioso, e nem por isto menos relevante, que esta exposição implica, deteriorando cronicamente a saúde individual e coletiva.

Além do processo de desgaste das populações expostas à substâncias químicas, o sistema de vigilância deve também identificar as variáveis individuais relacionadas à susceptibilidade individual, dentre outros aspectos. Tais considerações são prioritárias para subsidiar as medidas de intervenção visando a otimização do monitoramento ambiental, assim como, o treinamento de técnicos da área de saúde para ações de prevenção e controle das intoxicações.

Torna-se necessário a implementação de mecanismos efetivos que viabilizem a aplicação de métodos sensíveis para a detecção precoce de biomarcadores de efeitos por substâncias químicas, contribuindo para a implementação da Vigilância em Saúde Ambiental das populações expostas, a ser desenvolvido pelo Sistema Único de Saúde/SUS, a nível local, com a institucionalização de práticas, nesta área, em todos os níveis do Sistema, com políticas públicas direcionadas para a prevenção dos agravos à saúde articulando-as com as Ações de Vigilância Sanitária, Epidemiológica e Ambiental no Campo da Saúde Ambiental.

### **Sistema Nervoso**

A determinação da agressão a regiões e elementos celulares específicos do sistema nervoso, dependerá da capacidade de penetração hematencefálica ou hematoneural pelos agentes neurotóxicos. As diferentes respostas a esses agentes, são influenciadas pelas propriedades típicas do tecido nervoso e podem ser classificadas de acordo com os alvos celular e subcelular atingido (Cone,1990).

Tais manifestações clínicas incluem, de modo sucinto: danos ao sistema nervoso periférico, levando a neuropatias periféricas, que se caracterizam por transtornos parestésicos nas extremidades, dormência e perda progressiva da coordenação devido à deterioração dos nervos motores e/ou sensitivos; danos ao sistema nervoso central, causando as encefalopatias, que se manifestam na expressão de um grande leque de distúrbios da função neuropsicológica-desordens afetivas, diminuição da memória e da atenção, fadiga e distúrbios visuais, entre outros.

Tabela 26.5  
Local de Ação e Tipo de Lesões Causadas  
nas Intoxicações por Substâncias Químicas

---

SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO (SNP)  
Desmielinização segmentar e degeneração axonal

SISTEMA NERVOSO CENTRAL(SNC)  
Efeitos tóxicos nos neurônios e interrupção dos neurotransmissores

SNP E SNC

Fonte: Baker

Cada agente tóxico ocasiona danos específicos dentro desse espectro e, geralmente, outros sistemas além do nervoso, podem ser afetados. O nível e o tempo de exposição são fatores determinantes na definição de uma intoxicação aguda ou crônica, variando as alterações produzidas em cada uma delas.

Cabe distinguir entre efeitos reversíveis e irreversíveis. Efeitos reversíveis são mudanças funcionais temporárias ocorridas no SN. Verificam-se com frequência em acidentes com solventes ou pesticidas. Efeitos irreversíveis geralmente envolvem mudanças estruturais, com degeneração da célula nervosa<sup>23</sup>.

A Tabela 26.6 oferece-nos um detalhamento dos diferentes níveis de efeitos. A ordem dos níveis representa um decréscimo efetivo na evidência da neurotoxicidade.

Tabela 26.6

Níveis de neurotoxicidade identificados nas intoxicações por substâncias químicas

Nível	Efeitos	Evidências
6	Alteração	Morte celular, lesão dos axônios e morfológica mudança morfológica subcelular: exames patológicos.
5	Alteração	Exame neurológico do indivíduo neurológica
4	Alteração fisiológica/ comportamental	Alteração do eletroencefalograma e potencial evocado e dos testes (distúrbios comportamentais e psicológicos)
3	Alteração bioquímica	Mudanças relevantes nos parâmetros bioquímicos (níveis de transaminases e ácidos protéicos)
2	Sintomas subjetivos irreversíveis	Identificados pelas entrevistas clínica e/ou psicológica. Exame neurológico normal
1	Sintomas subjetivos reversíveis	Identificados pelas entrevistas clínica e/ou psicológica. Exame neurológico normal

Fonte: Simonsen *et al* (1994)

No Brasil, diversas substâncias químicas são usadas em processos de produção, como os metais pesados, solventes e agrotóxicos, gerando um quadro com alto índice de pessoas intoxicadas. Na Tabela 26.1, destacam-se algumas destas substâncias e seus efeitos neurotóxicos, sendo descritas mais detalhadamente em seguida.

Tabela 26.1  
Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas e Efeitos Neurotóxicos

<i>Substância</i>	<i>Fontes de exposição</i>	<i>Efeitos neurotóxicos</i>
Mercúrio Metálico	Garimpo, indústria elétrica e de clorosoda, amálgamas	Distúrbios cognitivos, do equilíbrio, do movimento e neuropatia periférica
Metil mercúrio	Peixes e sedimentos	Distúrbios do equilíbrio, do movimento, visuais, auditivos e neuropatia periférica
Chumbo	Solda, fábricas de baterias e tintas, tintas à base de chumbo	Distúrbios cognitivos, do equilíbrio, do movimento e neuropatia periférica
Manganês	Indústrias de ferro e aço, soldas, fertilizantes.	Distúrbios cognitivos, do equilíbrio, do movimento
Agrotóxico Organofosforado	Inseticidas na lavoura, firmas desinsetizadoras, saúde pública	Distúrbios psiquiátricos, cognitivos e neuropatia periférica
Agrotóxico Organoclorado	Inseticidas na lavoura, firmas desinsetizadoras, saúde pública	Distúrbios cognitivos e convulsões tônico-clônicas
Tolueno Xileno Estireno	Indústria de tintas e vernizes, borrachas, colas e de plásticos	Distúrbios cognitivos, do equilíbrio, do movimento e neuropatia periférica

## **Mercúrio**

No caso específico do mercúrio metálico (Hg), a doença ocupacional em decorrência do uso deste metal, denominada de hidrargirismo, é um fato reconhecido no Brasil. As primeiras denúncias sobre a possibilidade de contaminação por Hg em indústrias de cloro/soda ocorreram no final de 1987 em São Paulo, quando o Sindicato dos Químicos do ABC denunciou a contaminação de 80 dos 120 operários da unidade eletrolítica da fábrica de cloro/soda Eletrocloro, multinacional belga, atual Solvey do Brasil. No Rio de Janeiro, em 1994, os resultados iniciais do estudo das condições de saúde de 55 trabalhadores de uma empresa de cloro/soda, apontaram 19 trabalhadores intoxicados e 26 suspeitos de intoxicação (Pacheco-Ferreira, 2000).

O primeiro caso de intoxicação ocupacional por Hg formalizado ocorreu em uma indústria de chapéus e feltros. O estudo das condições de trabalho nessas indústrias revelou uma alta incidência dessa intoxicação caracterizada por eretismo, tremor e gengivite. Após publicação dos estudos, a substituição do nitrato de mercúrio usado na pigmentação de peles ou do couro foi efetivada, eliminando a exposição ao Hg.

Tem se evidenciado inúmeros acidentes ambientais provocados pelo uso do mercúrio em processos produtivos no Brasil, contaminando peixes e crustáceos, consumidos pela população local, como o da enseada dos Tainheiros, Bahia em 1975, provocado pela indústria de cloro/soda (CRQ - Cia. Química do Recôncavo), no rio

Botafogo, em Pernambuco e do rio Mogi-Guaçu, em São Paulo, provocadas por produtoras de cloro/soda, respectivamente Companhia Igarassu e a Indústria Champion de Papel e Celulose S.A. e nos garimpos da Amazônia.

Em 1953 vários habitantes, especialmente pescadores, de Minamata, no Japão, começaram a padecer de uma doença neurológica. Após extensivas investigações, pesquisadores afirmaram que o envenenamento era causado por consumo de peixes e outras animais marinhos contaminados por metilmercúrio. Um segundo surto desta doença ocorreu durante 1964-1965 em habitantes, em sua maioria pescadores como no caso anterior, perto de Niigata. Esta doença ficou conhecida como Mal de Minamata. A dificuldade de se correlacionar, em princípio, os sintomas observados com a presença do mercúrio na forma metilada, levou a altos índices de habitantes intoxicados nestas cidades, com óbitos.

No Iraque, em 1972, a população recebeu sementes de trigo tratadas com fungicidas organomercuriais e, em vez de plantá-las, consumiram-nas diretamente, ou as utilizaram para fazer farinha que por sua vez foi usada para fazer pão. O consumo destes alimentos contaminados resultou em 6.530 pessoas hospitalizadas, dentre as quais 459 morreram.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), considerando-se todos os casos relacionados de contaminação por mercúrio em seres humanos, a mortalidade variou de 7% a 11%, sendo que muitos dos que sobreviveram ficaram inválidos ou mentalmente incapacitados. Na Tabela 2, relacionam-se as formas químicas do mercúrio e seus respectivos usos.

O mercúrio e os seus compostos são ativos quimicamente e, a depender da concentração atingida no tecido animal, podem desnaturar proteínas, inativar enzimas e modificar as membranas celulares com prejuízo de suas funções, causando a morte da célula e a destruição de qualquer tecido com o qual entrem em contato. A maioria dos mecanismos de interações biológicas do mercúrio é explicada pela ligação covalente desse metal com o enxofre, interferindo no metabolismo e funções celulares.

Tabela 2  
Formas Químicas e Usos do Mercúrio

<i>Nome</i>	<i>Forma</i>	<i>Origem/Usos</i>
Mercúrio	Metálico ou elementar Hg <sup>0</sup>	– Plantas de cloro/ alkalis – Amalgamas dentários – Garimpo – Equipamentos elétricos (baterias, interruptores) – Instrumentos(termômetros,

		barômetros)
Mercúrio	Inorgânico Hg <sup>+2</sup>	– Equipamentos elétricos (baterias, lâmpadas) – Produtos de limpeza para pele – Produtos medicinais
Metilmercúrio	Orgânico CH <sup>3</sup> Hg <sup>+1</sup>	– Dieta (peixe contaminado) – Sedimentos poluídos
Fenilmercúrio	Orgânico C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Hg <sup>+1</sup>	– Fungicidas – Pigmentos (tintas)

---

Fonte: ATSDR, 1993.

### **INTOXICAÇÕES AGUDAS E CRÔNICAS**

Numa exposição aguda, efeitos respiratórios, cardiovasculares e gastrointestinais são observados. Estudos relatam casos de morte por intoxicações agudas, em exposição ao mercúrio metálico, atribuídas à diminuição da função respiratória, como resultado de lesões pulmonares graves. A sintomatologia inicial caracteriza-se por cólica abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, ocorrendo corrosão da mucosa intestinal e irritação do trato respiratório, acompanhada de dificuldades respiratórias, hemorragia gastrointestinal e edema pulmonar. Estes sintomas aparecem de duas a oito horas de exposição ao tóxico. Nos que sobrevivem, 24 horas após, podem aparecer manifestações neurológicas.

Na intoxicação crônica, os efeitos sobre o sistema nervoso central são resultantes, principalmente, da exposição aos vapores de mercúrio elementar e ao metilmercúrio (MeHg). Estas formas, por atravessarem a barreira hematencefálica, podem provocar danos cerebrais irreversíveis.

O **mercúrio elementar**, quando inalado na forma de vapores, é quase completamente absorvido (80%), e se difunde rapidamente através das barreiras hematencefálica e placentária. A principal via de excreção é através da urina. O mercúrio elementar tem um tempo de meia-vida biológica de 60 dias, aproximadamente, no homem.

As lesões ocorrem principalmente no córtex cerebral, especificamente no lobo occipital, lobo temporal e substância negra. Outros autores sugerem que há uma distribuição uniforme do mercúrio no cérebro. Os distúrbios do comportamento e da cognição são os primeiros sinais da intoxicação, caracterizando-se por irritabilidade, insônia, diminuição da autoconfiança, diminuição da memória, depressão, dificuldade para dormir, pesadelos, fadiga, diminuição da concentração, nervosismo e labilidade emocional.

No sistema nervoso periférico, a exposição crônica aos vapores pode provocar danos, causando as neuropatias periféricas, com diminuição da velocidade de condução nervosa motora e sensitiva.

Nos rins, órgãos com alta capacidade de concentração do Hg lesões graves podem ser observadas, como disfunção glomerular, síndrome nefrótica aguda caracterizada por proteinúria com albuminúria e edema, aparecendo após alguns meses de exposição.

No sistema imunológico, há evidências de danos, caracterizados por diminuição dos níveis das imunoglobulinas (IgA e IgG) em especial a última, em prolongadas exposições, assim como no sistema cardiovascular - aumento da pressão arterial sistólica/ diastólica e palpitações; hematológico - moderada leucocitose, neutrofilia, diminuição da hemoglobulina e hematócrito, aumento da concentração de hemoglobulina corpuscular - e hepático, com aumento das transaminases e diminuição na síntese de fatores de coagulação.

O **metilmercúrio** é distribuído uniformemente em todos os tecidos embora se concentre mais no sangue e no cérebro do que o mercúrio elementar e o iônico. Cerca de 90 % do metilmercúrio são encontrados nas hemácias, onde é lentamente metabolizado a Hg(II). O metilmercúrio tem um tempo de meia-vida biológica de 70 dias aproximadamente, no homem, e suas principais vias de eliminação são através da bile e das fezes.

As lesões ocorrem principalmente no córtex calcário, giro pré e pós-central, giro temporal superior e na porção central do cerebelo. O gânglio basal sofre severa destruição. Os sintomas predominantes são ataxia, disartria, tremor, constrição do campo visual e distúrbios intelectuais.

Foram observado efeitos tóxicos intra-uterinos em crianças cujas mães se contaminaram durante a gravidez. As lesões cerebrais são manifestadas por retardo mental, incoordenação e incapacidade para se locomover. Genotoxicidade, como aberrações cromossomiais, também são observadas nas intoxicações por esta forma de Hg.

A doença provocada pelo metilmercúrio, no Japão, ficou conhecida como a Doença de Minamata (DM), enfermidade neurológica induzida por ingestão oral de mercúrio orgânico acumulado em peixes e frutos do mar. O primeiro sintoma se caracteriza por distúrbio sensorial, acompanhado por ataxia, distúrbios do equilíbrio, diminuição concêntrica do campo visual, distúrbio da marcha, disartria, fraqueza

muscular, tremor, movimentos anormais dos olhos, distúrbios de audição, anormalidades do paladar e dano mental.

### **Chumbo**

A intoxicação por chumbo comumente conhecida como saturnismo é uma doença profissional das mais conhecidas desde os tempos de Hipócrates, quatro séculos A.C. Com a Revolução Industrial, surgiram inúmeros trabalhadores expostos ao chumbo. No Brasil, com a industrialização, o saturnismo foi detectado entre os trabalhadores, e as primeiras publicações de autores brasileiros surgiram a partir de 1880, porém já em 1940/ 1950 registravam-se casos de intoxicação. Caracteriza-se basicamente por alterações no sistema nervoso, hematopoiético, renal, reprodutivo e endócrino .

A exposição ocupacional ao chumbo ocorre na mineração de chumbo; fundição primária e secundária de chumbo; fabricação, demolição e reforma de baterias elétricas; reforma de radiadores; manipulação de sucatas; trabalhos de solda; fabricação e usos de ligas; manufatura de vidros e cristais; joalheria e gráfica; lixamento de tintas antigas; manufatura de cabos de chumbo; pintura com tintas e vernizes e nas indústrias plásticas.

A exposição não ocupacional acontece na utilização de utensílios de chumbo para cozimento de alimentos; produção de medicamentos à base de plantas medicinais; ingestão de fragmentos de pinturas de paredes, brinquedos ou móveis contendo chumbo; ingestão de bebidas clandestinas e de água que circule nos tubos de liga metálica contendo chumbo.

O chumbo é um metal pesado, maleável, cinza azulado, ligeiramente solúvel em água e, quando exposto ao ar, oxida-se rapidamente. O chumbo pode ser utilizado sob a forma metálica, formando ligas e compostos químicos orgânicos e inorgânicos. Pode ser absorvido pela inalação (ar atmosférico), ingestão (através da contaminação de água, alimentos e do solo), bem como pela via cutânea (compostos de chumbo lipossolúveis).

A absorção em trabalhadores expostos ocupacionalmente ocorre principalmente por via respiratória, onde 50% das partículas inaladas chegam a corrente sanguínea, acumulando-se sob a forma de fosfato insolúvel nos ossos e nos dentes. Nestes tecidos duros, encontram-se armazenados cerca de 90% do total do chumbo no organismo, onde não produz qualquer efeito tóxico, mas constitui-se numa fonte de suprimento tóxico para os tecidos moles, como fígado, baço, rins, coração, pulmões,



cérebro, músculos. A excreção é predominantemente renal, por filtração glomerular (80%), por via hepática (15%) e pelo suor e anexos cutâneos (5%).

Os efeitos tóxicos do chumbo são decorrentes, sob o ponto de vista bioquímico, de três fatos: afinidade do metal por radicais sulfidrilas, o que leva à inibição de várias enzimas dependentes desses grupamentos; a semelhança do chumbo, em alguns aspectos, ao cálcio e sua ação competitiva com este, afetando entre outros sistemas, a respiração mitocondrial e diversas funções neurológicas; a formação de complexos, a exemplo do que ocorre com outros metais, com os grupos fosfatos dos ácidos nucléicos. Além disso, ele pode catalisar a cisão desses ácidos; fenômeno cujo mecanismo químico permanece desconhecido.

Uma vez absorvido e transportado pelo sistema circulatório, o chumbo inicia sua ação tóxica no organismo através da síntese da hemoglobina. É sobre a síntese do heme que ocorre a ação tóxica inicial. A anemia constitui uma manifestação tardia e raramente grave.

A ação tóxica do chumbo sobre o **sistema nervoso central** se dá pela inibição de enzimas com radicais sulfidrilas presentes na célula nervosa, alterando o metabolismo normal de alguns neurotransmissores centrais, incluindo a acetilcolina e as catecolaminas, e alterações neuropatológicas, especialmente no cerebelo e hipocampo.

O chumbo provoca em nível de **sistema nervoso periférico** uma desmielinização e a degeneração dos axônios e bloqueio pré-sináptico. A redução na liberação da acetilcolina nas terminações ganglionares e na junção neuromuscular tem sido associada à neuropatia periférica conseqüente da exposição ao chumbo.

Admite-se atualmente que a alteração do metabolismo do heme possa ser a responsável pelas manifestações neurológicas da intoxicação saturnina no nível central devido à similaridade existente entre seu quadro clínico e a crise aguda de porfiria. O chumbo provoca lesões ainda no cerebelo e neuroglia.

A **polineuropatia saturnina**, em adultos, afeta com maior freqüência as extremidades superiores do que as inferiores, ao contrário de nas crianças. Esta neuropatia é fundamentalmente motora, em contraste com outros metais que causam sinais e sintomas sensitivos. A lesão característica da polineuropatia é a do nervo radial com paresia e atrofia simulando uma patologia das raízes nervosas de C8 e D1.

Um dos sinais clássicos de dano ao nervo periférico, embora raro, é a “queda do punho” provocada pela paresia do nervo radial, porém outros nervos também são passíveis de serem afetados. Há evidências de alterações na velocidade de condução

das fibras lentas em trabalhadores expostos ao chumbo, os quais se apresentam como clinicamente normais ou sem sintomas neurológicos, constituindo o indicador mais sensível de uma neuropatia precoce produzida pelo chumbo.

Os sintomas gerais da intoxicação por chumbo são clássicos, incluindo cólicas abdominais, constipação, anemia e neuropatia. As queixas subjetivas são fadiga após trabalho, insônia, depressão, apatia, confusão, ansiedade, tensão. As funções neuropsicológicas afetadas incluem deterioração na retenção verbal e visuoespacial, inteligência geral e memória, particularmente da leitura de novos materiais. A memória recente estaria pouco comprometida.

Tem-se observado uma redução do rendimento psicológico em trabalhadores, a maioria dos quais com níveis de chumbo no sangue inferiores ao limite de tolerância biológica. Os tipos de rendimento mais afetados são os que dependem da percepção visual e da função visual motora.

Em níveis baixos de concentração de chumbo no sangue, as crianças podem apresentar um quadro de encefalopatia satúrnica, e alguns trabalhos discutem a possibilidade de o chumbo atuar como agente causador da esclerose lateral amiotrófica.

No **trato gastrointestinal**, a precipitação do chumbo pode levar a uma linha azul na gengiva (linha de Burton), inclusive com infecção bacteriana. Podem ocorrer cólicas abdominais clássicas de intoxicação por chumbo, que se caracterizam por serem “secas” e não cederem a antiespasmódicos, diarreia ou constipação, anorexia, digestão difícil; náuseas. Em intoxicações severas podemos ter transtornos hepáticos. É provável a correlação entre os teores de TGO (transaminase oxaloacética glutâmica) e de chumbo sérico.

No **sistema renal**, provoca uma lesão tubular e uma nefropatia crônica, com danos vasculares e fibrose. Nos casos mais severos encontramos aminoacidúria, glicosúria e hiperfosfatúria. A nefropatia crônica caracteriza-se por uma redução da filtração glomerular, intensa fibrose intersticial, atrofia glomerular, alterações arterioscleróticas dos glomérulos e degeneração hialina dos vasos. É uma afecção progressiva, que pode evoluir para uma insuficiência renal, mesmo após cessada a exposição excessiva ao chumbo.

Uma vez absorvido e transportado pela corrente sangüínea, mais de 90% do chumbo se acumulam no **tecido ósseo**, ocasionando alterações no metabolismo da vitamina D e cálcio. Encontramos artralguas devido a espasmos capilares. São

afetadas mais comumente a mandíbula, o fêmur e outros ossos largos, encontrando-se metástases calcificadas em coração e degeneração muscular de “Zencker”.

### **Agrotóxicos**

O uso de substâncias químicas na luta do homem contra as pragas é conhecido desde muitos séculos. O uso dos agrotóxicos na agricultura inicia-se na década de 1920. Durante a Segunda Guerra Mundial foram utilizados como arma química. No Brasil, foram primeiramente utilizados em programas de saúde pública, no combate a vetores e controle de parasitas, passando a ser utilizados mais intensivamente na agricultura a partir da década de 1960.

A OMS (1990) estima que ocorram no mundo cerca de três milhões de intoxicações agudas por agrotóxicos com 220 mil mortes/ano. Destes, 70% em países em desenvolvimento. No Brasil ocorreram 6.193 casos de intoxicação por agrotóxicos, em 1993. Os problemas de saúde aconteceram principalmente nos trabalhadores rurais e na população em geral.

#### **PRINCIPAIS USOS E POPULAÇÃO EXPOSTA**

- Agricultura, especialmente nos sistemas de monocultura, em grandes extensões.
- Saúde pública, na eliminação e controle de vetores transmissores de doenças endêmicas.
- Tratamento de madeira para construção.
- Produção de flores.
- Combate a parasitas.
- Pecuária etc.

#### **GRUPOS PROFISSIONAIS QUE TÊM CONTATO COM OS AGROTÓXICOS**

- do setor agropecuário
- do setor de saúde pública
- de firmas desinsetizadoras
- dos setores de transporte e comércio
- das indústrias de formulação e síntese

#### **CLASSIFICAÇÃO QUANTO À SUA AÇÃO E AO GRUPO QUÍMICO A QUE PERTENCEM**

##### **a) inseticidas**

- **Organofosforados:** compostos orgânicos derivados do ácido fosfórico, tiofosfórico ou do ácido ditiofosfórico — malation, tamaron, paration.
- **Carbamatos:** derivados do ácido carbônico — aldicarb (o mais tóxico dos agrotóxicos registrados no “país-chumbinho”)
- **Organoclorados:** compostos à base de carbono, com radicais de cloro. derivados do clorobenzeno, do ciclo-hexano ou do ciclodieno — aldrin, bhc, ddt,
- **Piretróides:** compostos sintéticos.
- b) Fungicidas:** combater fungos - ex.: maneb, mergran.
- c) Herbicidas:** combatem ervas daninhas. nas últimas duas décadas, este grupo tem tido uma utilização crescente na agricultura.
- d) Paragrat:** gramoxone
- e) Agente laranja:** Tordon – utilizado como desfolhante na guerra do Vietnã. Está proibido desde 1985.

A clínica nos casos de intoxicação crônica aparece de forma tardia, após uma exposição pequena ou moderada aos agrotóxicos, diferentemente de uma intoxicação aguda, onde o quadro clínico se mostra definido.

Os compostos organofosforados (OF) se constituem ainda na classe de inseticidas mais empregado em termos mundiais, tanto na agricultura, como em casas, jardins e para uso veterinário.

Todos os OF compartilham do mesmo mecanismo, o qual é à base de sua ação, tanto em insetos como em mamíferos: a fosforilação da enzima acetilcolinesterase (AChE) nas terminações nervosas. Com o bloqueio da enzima, o órgão efetor torna-se superestimulado pela acumulação do neurotransmissor acetilcolina (ACh), a substância que transmite o impulso nervoso.

O neurotransmissor acetilcolina (ACh) atua na mediação dos impulsos nervosos, modificando o potencial de membrana nos terminais de fibras pré e pós-ganglionares parasimpáticas, nervos motores somáticos do músculo esquelético, fibras pré-ganglionares simpáticas e sistema nervoso central (algumas sinapses).

A acetilcolina encontra-se armazenada em vesículas especiais no citoplasma do terminal nervoso e antes da membrana sináptica. O impulso nervoso provoca uma descarga de ACh, que ativa um receptor colinérgico específico – uma molécula protéica localizada na membrana pós-sináptica – facilitando a entrada de cátions sódio e potássio nesta membrana. Finalmente, a mudança iônica despolariza a membrana pós-sináptica, propiciando a passagem do impulso nervoso.

Assim, a inibição da acetilcolinesterase resulta em acumulação de acetilcolina endógena no tecido nervoso e órgãos efetores, com os conseqüentes sinais e sintomas que mimetizam as ações muscarínicas, nicotínicas, e ações do sistema nervoso central da acetilcolina. Os receptores muscarínicos para a acetilcolina são encontrados principalmente nos músculos lisos, no coração, e nas glândulas exócrinas. Os sinais e sintomas nicotínicos resultam da acumulação da acetilcolina nas terminações dos nervos motores dos músculos esqueléticos e gânglios autônomos.

Desta forma, a enzima é fundamental para a manutenção de normalidade da transmissão nervosa às células musculares e ganglionares e a outras células dos gânglios autônomos, como também ao SNC.

Em resumo, em exposições mesmo com perda parcial da função enzimática, ocorre a acumulação deletéria de acetilcolina nas uniões colinérgicas neuroefetoras (efeitos muscarínicos), nas uniões mioneurais do esqueleto e dos gânglios autônomos (efeitos nicotínicos) e também em nível Central.

A clínica nos casos de intoxicações por estes agrotóxicos pode *Ocorrer em três estágios clínicos: Crise Colinérgica Aguda, Síndrome Intermediária e Neuropatia Tardia.*

### ***Crise Colinérgica Aguda***

A crise colinérgica aguda costuma durar de 1 a 4 dias Inicia-se horas depois da exposição a organofosforados. Tendo duração menor que 96 horas. Os sinais e sintomas desse estagio devem-se a grande interação da Ach com seus receptores (nicotínicos e muscarínicos), devido à inibição da AchE (enzima que degrada a acetilcolina) e conseqüente aumento da acetilcolina. Caracteriza-se miose, lacrimejamento e salivação excessiva. fasciculações e fraqueza muscular. alteração da acuidade visual, letargia, ataxia, hipertermia e coma.

### ***Síndrome Intermediária***

Outra manifestação de envenenamento por organofosforados foi relatada por Senayake e Karalliedde (1987) e chamada de Síndrome Intermediária. Esta aparece após a recuperação da crise colinérgica aguda, porém antes do aparecimento da neuropatia retardada (OPIDN). O principal sintoma é uma paralisia muscular afetando predominantemente os músculos comandados pelos nervos cranianos, nervos flexores do pescoço, músculos proximais das pernas e músculos respiratórios. Ocorre diarréia intensa - com grande perda de potássio e líquido -, agravando o quadro de

envenenamento (Gallo et al., 1990). Ao contrário da polineuropatia retardada, esta síndrome apresenta o risco de morte devido à depressão respiratória.

O processo patofisiológico subjacente a esta síndrome parece ser diferente daquele da crise colinérgica e da neuropatia retardada, e as três situações clínicas sugerem um efeito trifásico de compostos organofosforados após a intoxicação humana (Senayake e Karalliede (1987).

### ***Efeitos da exposição aguda ou de longo prazo aos agrotóxicos organofosforados sobre o Sistema Nervoso (OPIDN).***

A maioria dos organofosforados é rapidamente metabolizado e excretado, e não ocorre envenenamento subagudo ou crônico por acúmulo de compostos no organismo. Entretanto, pode ocorrer o acúmulo deste efeito, uma vez que vários organofosforados causam inibição irreversível da atividade da acetilcolinesterase. Neste grupo estão incluídos o Triclorfon, Tricloronate, Metamidofos e Clorpirifós (Hayer Jr., 1982).

Assim, independentemente da capacidade de inibir a Ache, alguns ésteres organofosforados produzem um efeito diferente e indesejado - a neurotoxicidade retardada induzida por organofosforados (OPIDN) - (Holmstedt, 1959; Cavanagh, 1973; Barnes, 1974; Davies et al., 1975; Johnson, 1980; Abou-Donia, 1981). Casos em seres humanos desta neuropatia tem sido observados principalmente como uma seqüela da intoxicação aguda.

A OPIDN é desencadeada pela fosforilação de uma proteína no sistema nervoso, chamada NTE (esterase neurotóxica). Um segundo passo para produzir o efeito tóxico é o “envelhecimento” do complexo fosforil-enzima. Um alto nível de inibição - 70 a 80% de NTE em nervos periféricos, prognostica o aparecimento de sintomas clínicos.

A apresentação clássica da OPIDN inclui fraqueza progressiva e ataxia que começa distalmente na porção posterior ou inferior das pernas.

Ao contrário da inibição enzimática aguda da ACHE, a OPIDN pode ser irreversível ou pode regredir gradualmente. Os jovens são aparentemente mais resistentes a OPIDN, podendo recuperar-se completamente (Senanayake, 1981), enquanto que a recuperação em adultos é pequena. Com o tempo pode haver alguma recuperação funcional dos nervos periféricos, porém geralmente os sinais de envolvimento neurológico central e piramidal tornam-se mais evidentes. O grau de envolvimento piramidal pode determinar o prognóstico definitivo para a recuperação funcional (Morgan JP et al, 1978).

A patologia é caracterizada também por degeneração axonal das fibras longas em alguns nervos periféricos e perda secundária de mielina. Também tem sido relatado o envolvimento do Sistema Nervoso Central, especialmente a degeneração das porções lombar e torácica anteriores da coluna vertebral (Vasilescu, 1982).

Os efeitos neurológicos podem ser divididos em clínicos (sinais), identificados ao exame neurológico, e subclínicos, avaliados apenas pelos exames neurofisiológicos e avaliação neuropsicológica. Os sinais incluem fraqueza, visão turva e náuseas. Desconforto visual ao ler ou assistir televisão persistem até cinco meses após cessada a exposição. Os efeitos subclínicos, como diminuição da velocidade de condução nervosa, podem se apresentar na ausência de queixas ou em face dos níveis normais da colinesterase. Os efeitos neuropsicológicos incluem uma variedade de distúrbios cognitivos e afetivos, como diminuição da concentração, vigilância, processamento de informações, memória, coordenação motora fina, ansiedade e irritabilidade. Alguns estudos demonstraram déficit nos testes da bateria Halstead-Reitan, déficit de Retenção Visual Teste, WAIS e de memória.

As mudanças na personalidade e efeitos emocionais (tensão, ansiedade, apreensão, desatenção, inquietação), em função da exposição aos organofosforados, assim como outros agrotóxicos são bem documentadas. Casos de “esquizofrenia” e reações depressivas podem ser relacionados à exposição a estas substâncias, sendo consistentes com os níveis da colinesterase no sangue. Estes sintomas podem persistir após seis meses ou mais após cessada a exposição e com o retorno dos níveis da colinesterase à normalidade.

## **Solventes**

Quanto aos solventes, a exposição ocupacional é comum nas indústrias que manipulam petróleo e derivados, tintas, vernizes, colas, plásticos, nas refinarias, construção de estradas de ferro, indústrias siderúrgicas etc. No Brasil, diversos estudos apontaram inúmeros casos de leucopenia em função da exposição ao benzeno, e as polineuropatias causadas pelo hexano. Os aspectos neuropsicológicos em caso de exposição crônica carecem de maiores investigações.

Os solventes orgânicos constituem um grupo de substâncias líquidas caracterizadas por suas propriedades em dissolverem óleos, gorduras, resinas, borrachas e plásticos.

São absorvidos pelo pulmão e pela pele. A absorção gastrointestinal normalmente não é significativa.

A via pulmonar é a mais importante rota de absorção pela alta solubilidade dos solventes no sangue. Os solventes absorvidos são eliminados através de metabólitos, principalmente pela urina. O principal órgão para o metabolismo é o fígado.

O metabolismo pode ser alterado por diversos fatores, como ingestão de álcool e drogas, que inibe a degradação metabólica, aumentando os níveis de tolueno e xileno no sangue, fatores dietéticos (uma dieta com baixa ingestão de carboidratos provavelmente aumente o metabolismo de diversos solventes), entre outros<sup>18</sup>. As manifestações clínicas são características, e vão desde uma síndrome com distúrbios do comportamento até uma severa encefalopatia tóxica crônica. Os estudos apontam que há um aumento de sintomas neuropsicológicos e diminuição na performance nos testes neurocomportamentais em trabalhadores expostos<sup>3,13</sup>. A Tabela 26.3 apresenta a classificação das síndromes ocasionadas por solventes.

Tabela 26.3  
Classificação das Síndromes Ocasionadas pelos Solventes

<i>Tipo</i>	<i>Síndrome</i>	<i>Sintomas e sinais</i>
I	Afetiva orgânica	Irritabilidade, fadigabilidade, dificuldade de concentração e perda de interesse nas atividades diárias. Reversíveis, cessada a exposição;
Ia	Alteração persistente da personalidade	Depressão ou agressividade, fadiga e desmotivação. Os testes neurocomportamentais são usualmente normais. Reversíveis, cessada a exposição;
Iib	Diminuição da função intelectual	Dificuldades de concentração, distúrbios da memória, diminuição da capacidade de entender e testes com alteração. Os efeitos podem estabilizar com o afastamento da exposição;
III	Demência	Deterioração global da inteligência e memória, com sinais neurológicos e achados neurorradiológicos. Os testes apresentam severas alterações. Não são reversíveis, mesmo cessada a exposição.

Fonte: Baker<sup>9</sup>; Gamberale, 1978<sup>13</sup>; Ekerberg, 1989<sup>10</sup>.

### **Abordagem Diagnóstica Interdisciplinar**

A avaliação clínica e neuropsicológica dos trabalhadores, pela complexidade da exposição, assume um caráter interdisciplinar, pela sua interface com diversas áreas de conhecimento, como a psicologia, neurologia, toxicologia, entre outros e articula-se com as ações de vigilância sanitária, epidemiológica e ambiental no campo da saúde do trabalhador.

A detecção precoce dos efeitos causados por estas substâncias é de fundamental importância de forma a se prevenir seqüelas irreversíveis em nível do sistema nervoso central e periférico, garantindo, assim, medidas adequadas de tratamento.



## MOMENTOS DA AVALIAÇÃO

### Enfermagem

Coleta de sinais vitais e de material para exames laboratoriais — indicadores biológicos de exposição, de acordo com o tipo de exposição ocupacional do trabalhador.

### Ocupacional

História ocupacional passada e atual.

### Clínica

Anamnese espontânea e uma anamnese dirigida. Contempla, também, dados da história fisiológica, história patológica pregressa (com ênfase nas neuropatias, distúrbios endócrinos, metabólicos e cardíacos), história familiar, história social, uso de medicamentos (frequente, atual ou passado), seguidos de um exame clínico detalhado e da solicitação dos exames laboratoriais.

### Neurológica

Anamnese neurológica, com detalhamento qualitativo e quantitativo das queixas neurológicas, seguida de um exame neurológico minucioso. Solicitam-se exames complementares (eletroencefalograma com mapeamento cerebral -ECG, eletroneuromiografia -EMG ou outros), nos casos indicados.

### Psicológica

Anamnese e aplicação dos testes neuropsicológicos. A bateria de testes é composta por instrumentos específicos para avaliar funções que podem estar alteradas em decorrência da exposição ocupacional a substâncias neurotóxicas (Hartman, 1988).

A discussão de caso individual é realizada, com uma abordagem interdisciplinar, onde se estabelece a interface das diversas disciplinas envolvidas no processo de avaliação, inclusive com os dados da avaliação ambiental e das condições de trabalho apontadas pelos estudos específicos.

## CONDUTA

- Entregam-se os resultados individualmente aos trabalhadores e, caso haja necessidade, para efeitos trabalhistas, são entregues laudos específicos.

- Recomenda-se uma reavaliação clínica e neuropsicológica periódica para os trabalhadores diagnosticados com intoxicação crônica e para os assintomáticos.

Fig 26.1 — *Etapas do atendimento aos trabalhadores expostos a substâncias químicas*

#### TRATAMENTO

Não existe tratamento medicamentoso específico para os casos de intoxicação crônica pelos metais. Em casos de confirmação da intoxicação, o afastamento da exposição deve ocorrer imediatamente, não se permitindo a reexposição. A normalização ou estabilidade dos níveis biológicos das substâncias, após afastamento do ambiente de trabalho, não descaracteriza a intoxicação e nem constitui critério para retorno a um ambiente ou função de risco de exposição.

Recomendam-se :

- As intercorrências clínicas devem ser tratadas com precocidade;
- Reposição de vitaminas e sais minerais;
- Acompanhamento psicoterápico, nos casos de perturbações psíquicas e sociais;
- Readaptação profissional
- Acompanhamento ambulatorial semestral

Não basta apenas identificar momentaneamente a situação de saúde dos trabalhadores. Faz-se necessário monitoramento clínico periódico, acompanhado de monitoramento biológico e ambiental, com o objetivo de prevenir as seqüelas irreversíveis, de forma que, na presença de sinais e sintomas característicos de intoxicação, estes sejam imediatamente afastados do trabalho e tenham seus direitos trabalhistas garantidos.

Além do processo de desgaste do trabalhador exposto aos agrotóxicos, o sistema de vigilância deve também detectar as variáveis individuais relacionadas ao trabalhador, tais como a utilização dos EPI (equipamentos de proteção individual) e adequação desta, suscetibilidade individual dentre outros aspectos. Tais considerações são prioritárias para subsidiar as medidas de intervenção visando à otimização do diagnóstico e tratamento dos casos de intoxicação, assim como o treinamento de técnicos para ações de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento das intoxicações por agrotóxicos.

## BIBLIOGRAFIA

- Baker, EL et al. Distúrbios do sistema nervoso relacionados a fatores ambientais, in: Medicina do Meio Ambiente. Interlivros, V, 2, p.343-65. 1990.
- Cone JE. Medical Surveillance for Neurologic Endpoints. Occup. Medicine: State of the Art Reviews, vol. 5, n\* 3, july-september. Philadelphia. 1990.
- Ekeberg K, Hane M, Bergren T. Psychologic effects of exposure to solvents and other neurotoxics agents in the work environment. In: Occupational medicine-principles and practical applications (Zens, C), pp. 785-795, Ed. Mosby Year Book, Boston, 1989.
- Ellenhorn MJ. Ellenhorn's Medical Toxicology: diagnostic and treatment of human poisoning. 2ª edição. Edit. William & Wilkins: a waverly company. Baltimore. E.U.A 1997
- Feldman RG. Neurological manifestations of mercury intoxication. Acta Neurol. Scandinav, Suppl.92, vol. 66, pp. 201-209, 1982.
- Gamberale F, Annwall BA, Hultengren M. Exposure to xylene and ethylbenzene: effects on central nervous functions. Scandinavia Journal Work Environmental Health, 4:204-211, 1978.
- Gershon S, Shaw FH. Psychiatric sequelae of chronic exposure to organophosphorus insecticides. Lancet, 1371-1374, june, 1961.
- Hartman DE. Neuropsychological Toxicology. Identification and assesment of Human Neurotoxic Syndromes. Ed.Pergamon Press. U.S.A., 1988.
- Korsak RJ, Sato MM. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. Clinical Toxicology, 11, 83-95, 1977.
- Linderberg I, Hogstedt C, Lidén C et al. Organic solvents and related compounds. In: Handbook of hazardous materials. Ed. Morton Corn Copyright-Academia Press, 1993.
- Organização Pan-americana de Saúde-OPAS/OMS. Manual de Vigilância da Saúde de Populações expostas a agrotóxicos. Brasília. 1996.
- Pacheco-Ferreira H. O perigo silencioso: trabalhadores expostos ocupacionalmente a vapor de mercúrio em uma indústria de cloro/soda. In: Avessos do Prazer: Drogas, AIDS e Direitos Humanos (org. Acserald, G.). Ed. Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ. 2000.

23. Simonsen L, Johnsen H, Lund SP, Matikainen E, Midtgård U, Wennberg A. Methodological approach to the evaluation of neurotoxicity data and the classification of neurotoxic chemicals. *Scandinavia Journal Work Environmental Health*, 20:1-12, 1994.
- Savage,E.P.,Keefe,T.J.,Mounce,L.M.,Lewis,J.,Heaton,R.K.,Parks,L.H. Chronic neurological sequelae of acute organophosphate pesticide poisoning. **Archives of Environmental Health**, 43:38-45, 1988
- Ecobichon,D.,Joy,R. **Pesticides and neurological diseases**. CRC Press. Florida. 1982;
- Korsak,R.J.Sato,M.M. Effects of chronic organophosphate pesticide exposure on the central nervous system. **Clinical Toxicology**, 11, 83-95, 1977;
- Karalliedd,L.,Henry,J.A, effect of organophosphorus on skeletal muscles. **Hum. Exp. Toxicol**, 12:289-296, 1993;
- Morgan,D.R.Recognition and management of pesticide poisoning. 4thed. Washington, DC:US **Environmental Protection Agency EPA-540/9-88-001**, 1989;
- 24.