



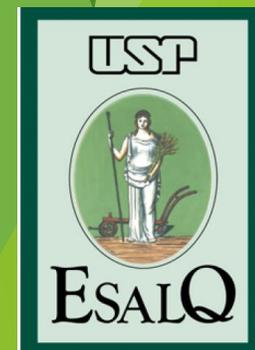
Agentes Praguicidas: Anticolinesterásicos (organofosforados e carbamatos) CEN 0413

Prof. Dr. Ernani Pinto - ernani@usp.br

Dra. Jessica Moretto – jessica.moretto@usp.br

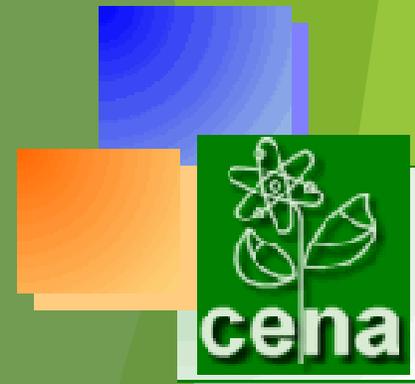
Universidade de São Paulo

CENA - USP

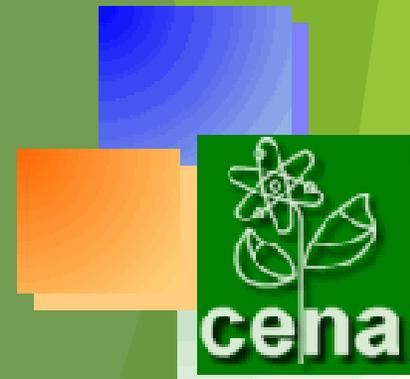


Introdução - agentes praguicidas - geral

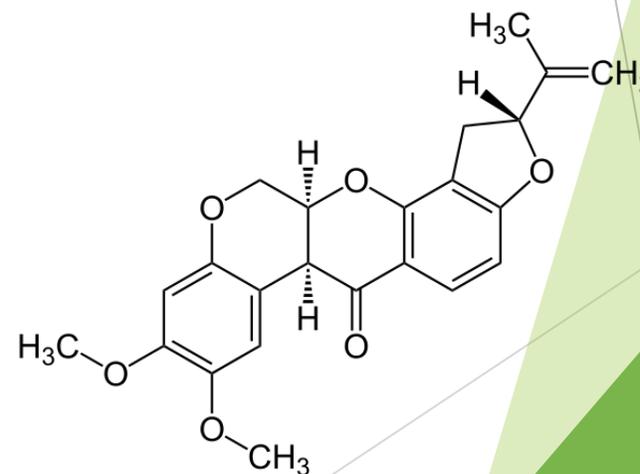
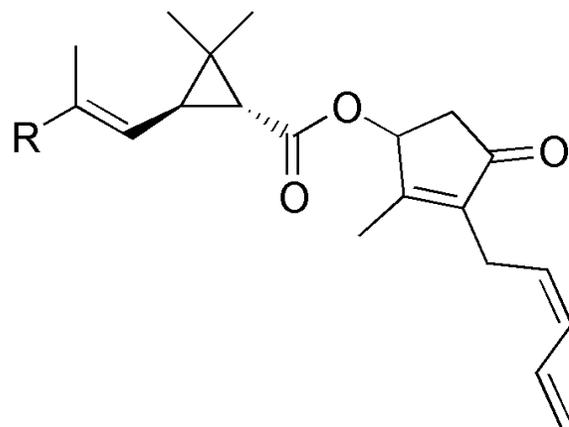
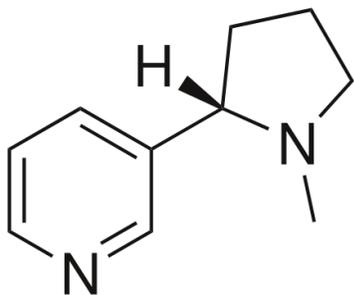
- ▶ Existem centenas de milhares de praguicidas no ambiente natural;
- ▶ A guerra biológica foi inventada e aperfeiçoada na Natureza;
- ▶ Praguicidas sintéticos oferecem obviamente riscos maiores ao homem e ambiente;
- ▶ Praguicidas naturais são moléculas de defesas de microrganismos, das plantas, insetos e até animais



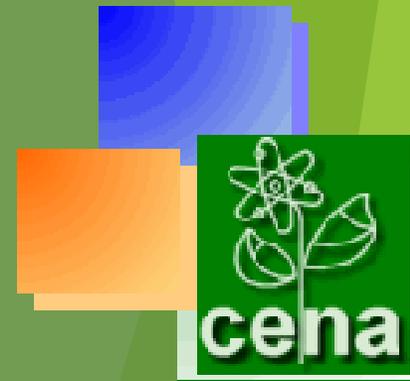
Um pouco da história dos praguicidas



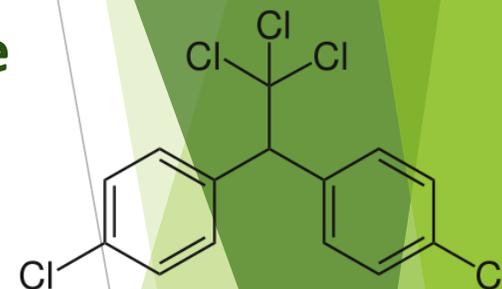
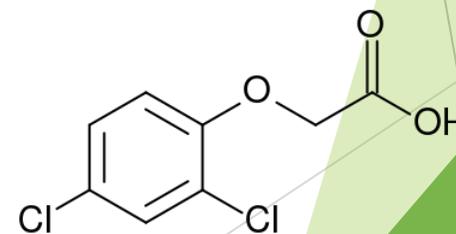
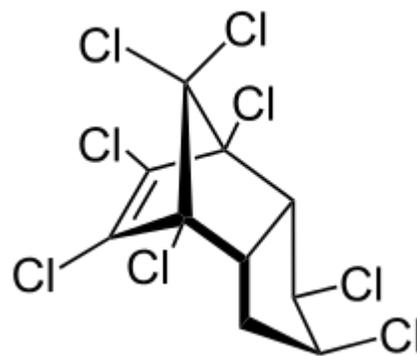
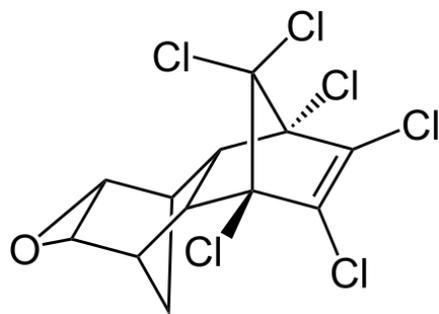
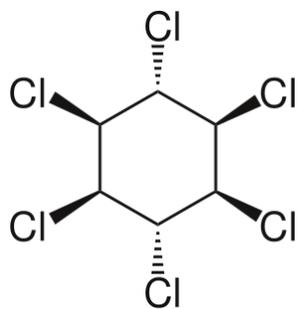
- ▶ Antes do W.W.II, os praguicidas de uso comum em todos os Estados Unidos eram materiais predominantemente inorgânicos, como enxofre, chumbo, cobre, arsênio, boro, mercúrio, bem como compostos botânicos como nicotina, piretro e rotenona.



A Segunda Guerra Mundial criou uma nova geração de praguicidas

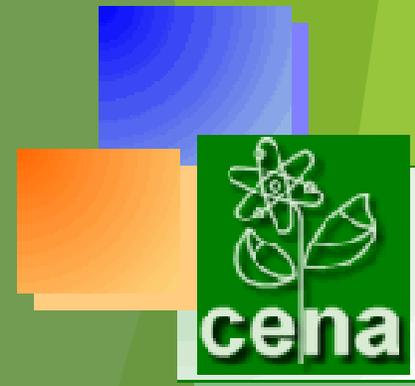


- ▶ Durante esse tempo, o inseticida DDT foi desenvolvido pelos suíços e mudou a natureza do controle de pragas em todo o mundo;
- ▶ A extraordinária eficácia do DDT e dos materiais relacionados que o seguiram: lindano, dieldrin, clordano, 2 4-D.



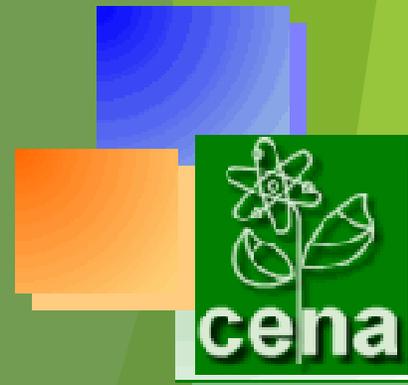
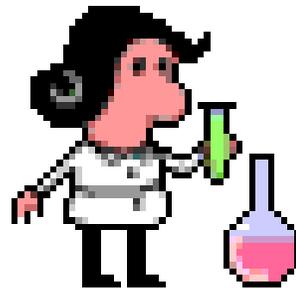
Ingrediente ativo

- ▶ Também conhecido como **ingrediente ativo/principal** de um produto final, **formulado**, denominado praguicidas;
- ▶ O ingrediente ativo (produto químico praguicida real) pode exigir a **mistura com um ou mais produtos químicos** para torná-lo adequado para uso;
- ▶ Os produtos químicos praguicidas ativos estão frequentemente em uma forma que não é adequada para aplicação direta, precisam dos **excipientes**.



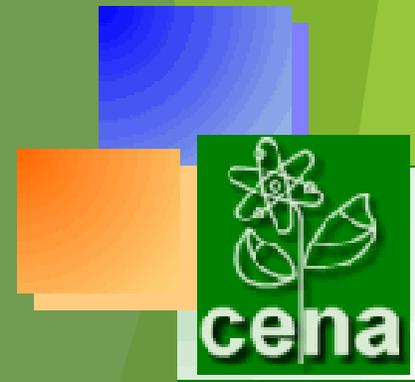
Sinergismo

- ▶ Ocorre quando um composto aumenta o efeito de outro muitas vezes além do que seria experimentado se um deles fosse encontrado sozinho. (Como álcool e drogas);
- ▶ Na presença de um sinérgico, um pouco de ingrediente ativo pode fazer muito.



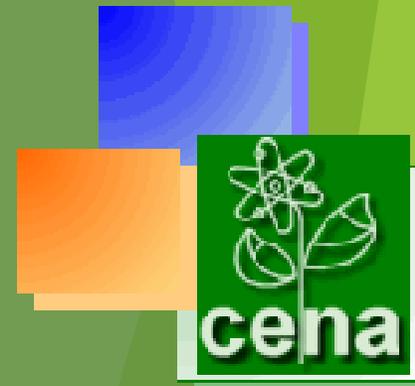
“Ingredientes Inertes”

- ▶ Por lei federal, o ingrediente ativo deve ser identificado pelo nome no rótulo do produto praguicida juntamente com sua porcentagem em peso;
- ▶ Todos os outros ingredientes em um produto praguicida são chamados de “ingredientes inertes”.



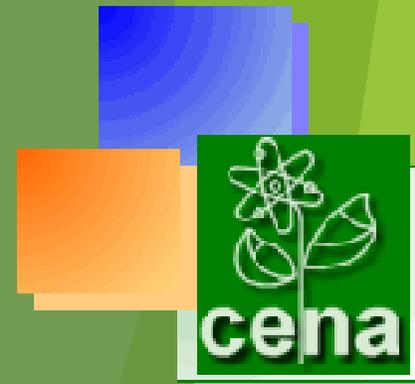
“Ingredientes Inertes”

- ▶ “Inertes” por lei, não significa atóxico, deveriam ser chamados de excipientes, como nos medicamentos;
- ▶ Frequentemente, contém mais de um ingrediente inerte;
- ▶ Ingredientes inertes - papéis essenciais na eficácia dos praguicidas;
- ▶ Eles podem: evitar aglomeração ou formação de espuma, estender a vida útil do produto ou solventes que permitem que herbicidas penetrem nas plantas.



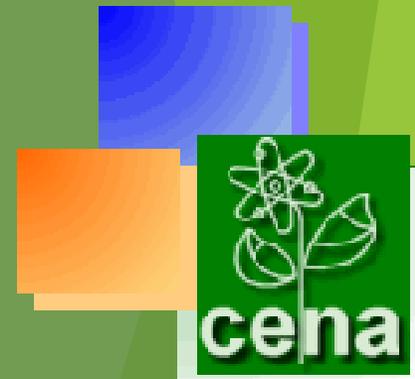
“Ingredientes Inertes”

- ▶ Xilenos, encontrados em inseticidas agrícolas;
- ▶ Causa irritação nos olhos, pele, dores de cabeça, náuseas, confusão, tremores e ansiedade;
- ▶ Metil parabeno, encontrado em produtos para piolhos. Regulamentado como medicamento, causa sensibilidade cutânea, irritação digestiva e respiratória.



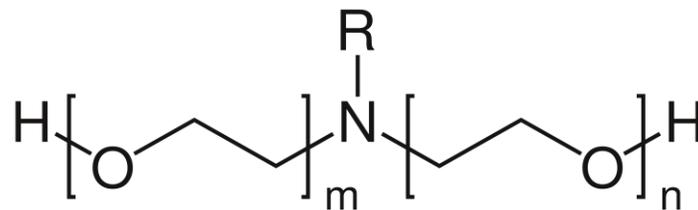
“Ingredientes Inertes”

- ▶ O éter dimetílico, encontrado em produtos contra pulgas, causa irritação respiratória, cutânea e ocular, deprimindo o sistema nervoso central;
- ▶ Butano, encontrado em inseticidas domésticos, a exposição causa irritação, náusea e sonolência.



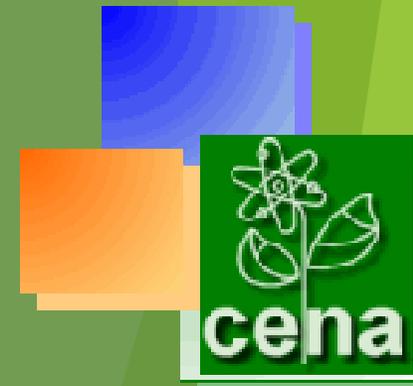
“Ingredientes Inertes”

- ▶ Polioxietilenamida (POEA);
- ▶ Ingrediente inerte no Roundup;
- ▶ Melhora a solubilidade, aumentando a penetração nas superfícies cerosas das plantas.

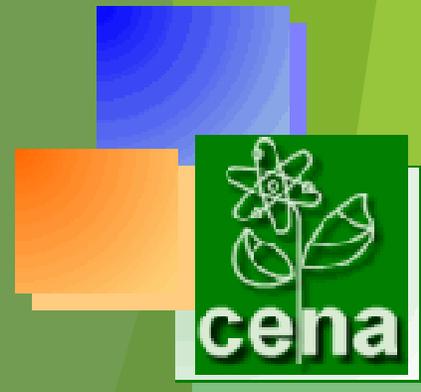


U.S. Patente 4.528.023

<http://www.bio-medicine.org/biology-news/Roundup-Ahighly-lethal-to-amphibians--finds-University-of-Pittsburgh-researcher-824-2/>



Subclassificado em grupos por tipos de praguicidas:



Acaricidas: ácaros e carrapatos;

Atrativo: insetos;

Avicidas: aves;

Bactericida: bactérias;

Fungicidas: fungos;

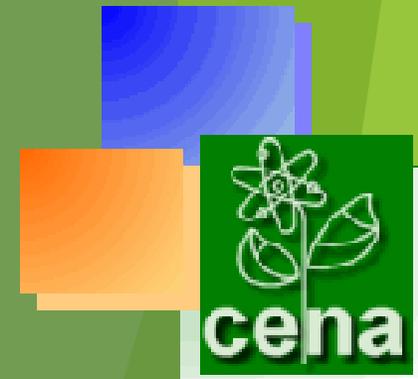
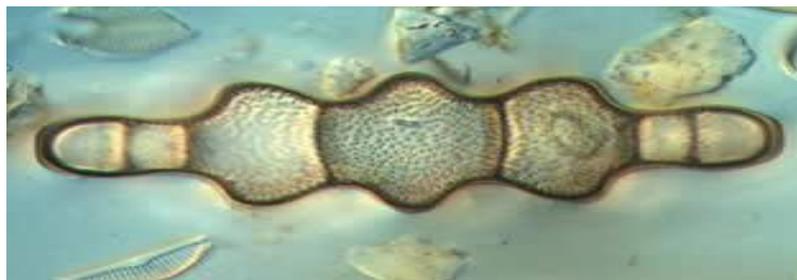
Herbicidas: ervas daninhas;

Inseticidas: insetos.



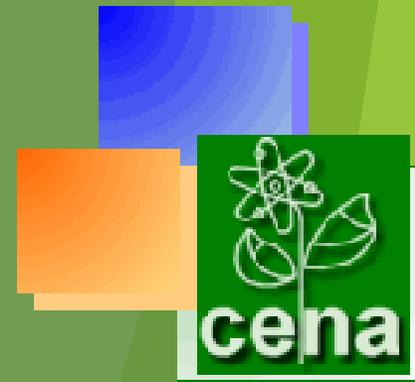
Classificado por função

- ▶ **Atrativos**, compostos que atraem pragas para armadilhas ou venenos, incluindo baseados em sexo e baseados em alimentos. Formigas;
- ▶ **Repelentes**, compostos que repelem a praga alvo. Veado;
- ▶ **Dessecantes**, compostos que matam aderindo à cutícula do inseto, raspando um buraco e secando o inseto, (ou seja), terra de diatomáceas, aerogel de sílica.



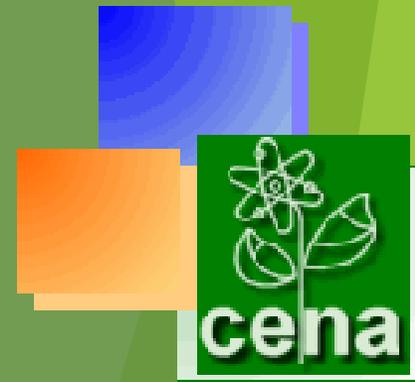
Classificado por função

- ▶ Ao passar, o gado é alimentado e passa pelo estrume, onde uma praga alvo o come. Moscas;
- ▶ Sistêmicos, absorvidos pela planta, matam qualquer organismo que se alimente desse tecido.

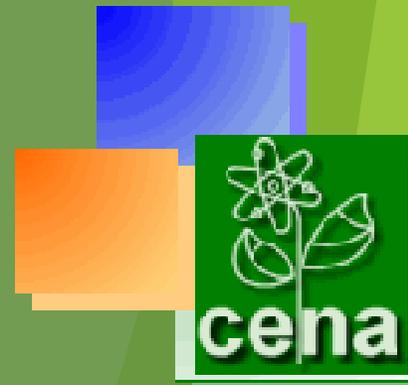


Classificado por função (continua)...

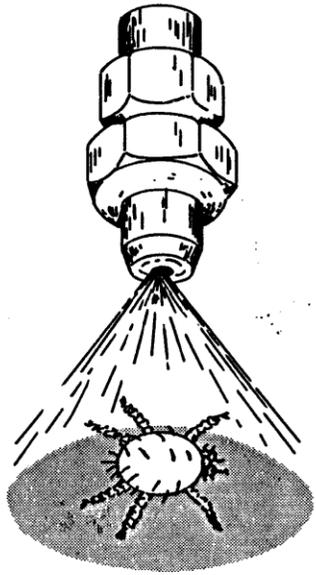
- ▶ Reguladores de crescimento;
- ▶ biocidas de contato;
- ▶ Biocidas sistêmicos;
- ▶ Poeiras;
- ▶ Iscas;
- ▶ Aerossóis;
- ▶ Fumigantes.



3 principais modos de ataque



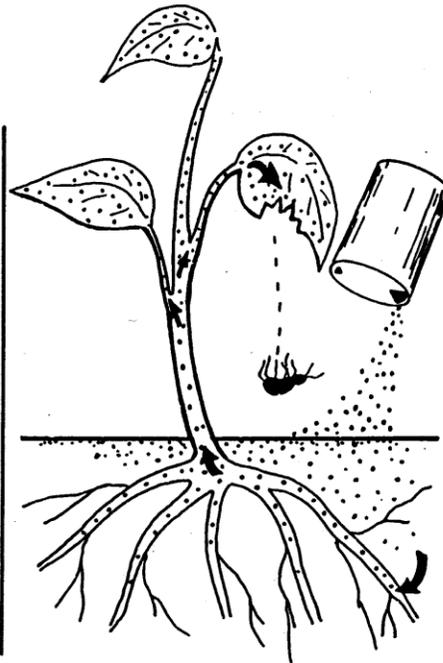
Ways Pesticides Attack Pests



Contact Poison



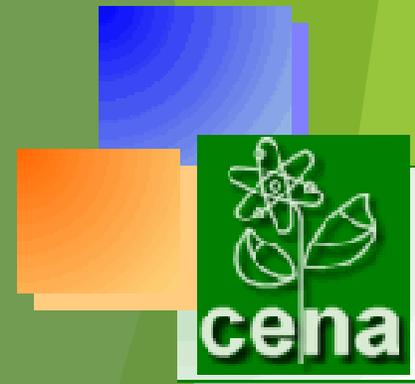
Stomach Poison



Systemic Poison

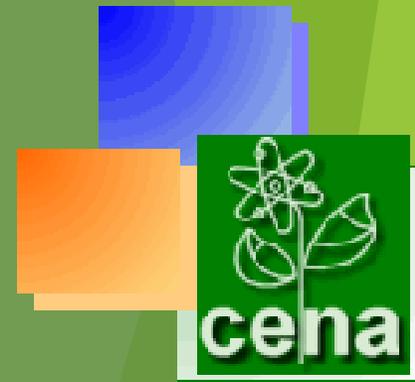
Dose letal (LD 50)

- ▶ O 50 nesta expressão se refere à dose de uma determinada substância que mata 50% dos organismos expostos a ela nos locais;
- ▶ A classificação LD 50 é geralmente expressa em miligramas de veneno por quilograma de peso corporal;
- ▶ Ex: LD 50 de 1,0 mg / kg e cada indivíduo em um grupo de 150 lb. os homens consomem aprox. 6,8 mg do praguicida, provavelmente metade dos indivíduos morrerá imediatamente.

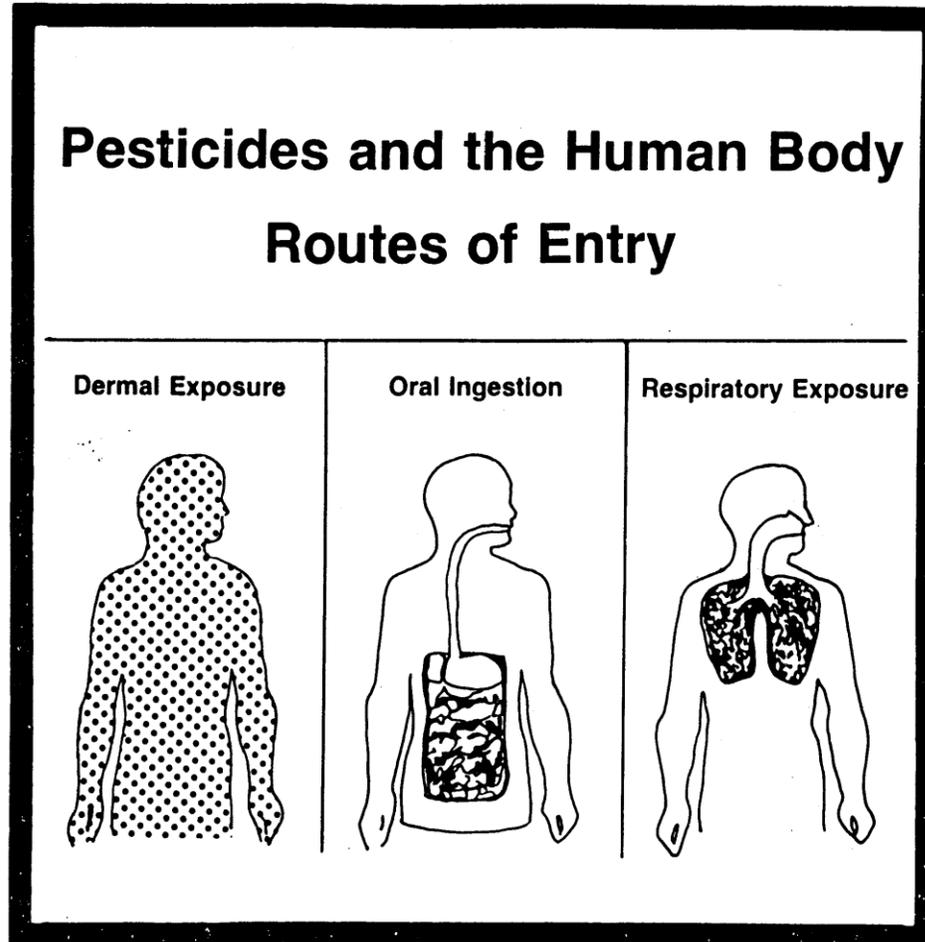
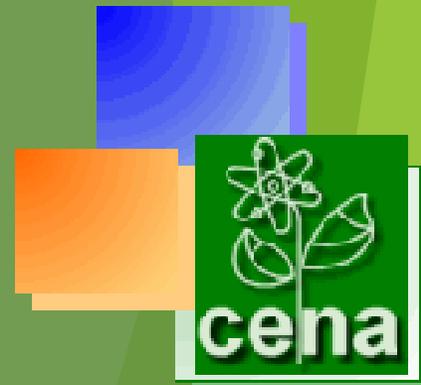


Rótulos de avisos

- ▶ (3) níveis de alerta ou categorias relativas à quantidade de praguicida para matar uma pessoa de 150 libras:
- ▶ 1 - Categoria I, Perigo (veneno altamente perigoso). Gosto de colher de chá;
- ▶ 2 - Categoria II, Aviso (moderadamente perigoso). Colher de chá para uma colher de sopa;
- ▶ 3 - Categoria III e IV, Cuidado (pouco perigoso a relativamente não perigoso). oz. a meio litro.

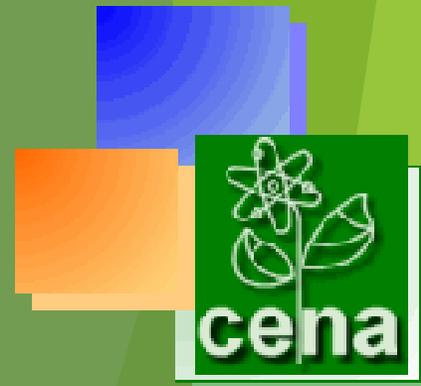


Entrada de plaguicidas



Problemas de Pessoas

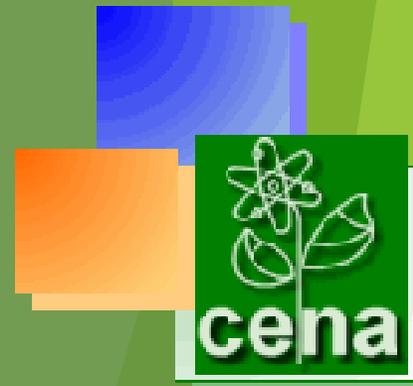
- ▶ Doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e a doença de Alzheimer, têm sido associadas à exposição a produtos químicos tóxicos;
- ▶ 99-U.S. Congresso, Neurotoxicidade: identificando e controlando os venenos do sistema nervoso.



Problemas de Pessoas

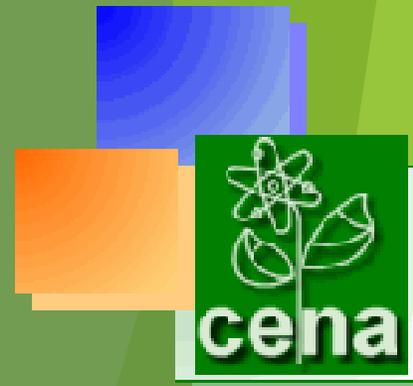
- ▶ Numerosos praguicidas são imitadores de hormônios;
- ▶ Por exemplo: metoxicloro a.k.a. Maralato (um praguicida organoclorado) e vinclozolina (um fungicida) a.k.a Drive, Ornalin;
- ▶ Um estudo descobriu que o processo foi interrompido em estrogênio;
- ▶ Os resultados; machos adultos (humanos) apresentaram baixa contagem de espermatozoides e fertilidade reduzida;

<https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/methoxychlor>



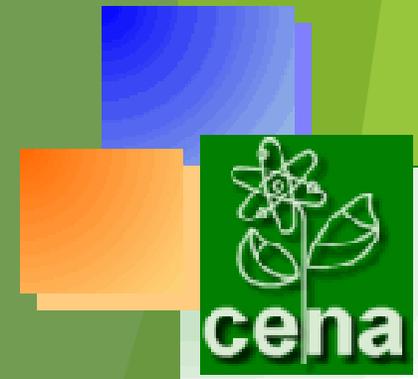
Alguns sintomas

- ▶ Quando os produtos químicos são ingeridos:
- ▶ Alguns sintomas: apreensão, espasmos, tremores, confusão e convulsões;
- ▶ Cefaleia por fadiga, tontura, náusea e desconforto físico leve a fraqueza muscular e dificuldade respiratória;
- ▶ Os praguicidas afetam os humanos e outros mamíferos, e várias espécies do ambiente.



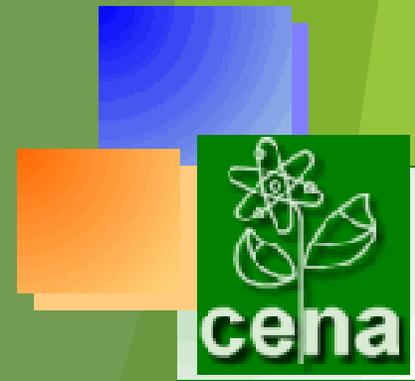
Modos de ação - inseticida

- ▶ Biocidas que atuam no SNC;
- ▶ Biocidas que atuam nas JNM
- ▶ Agentes físicos;
- ▶ Repelentes.



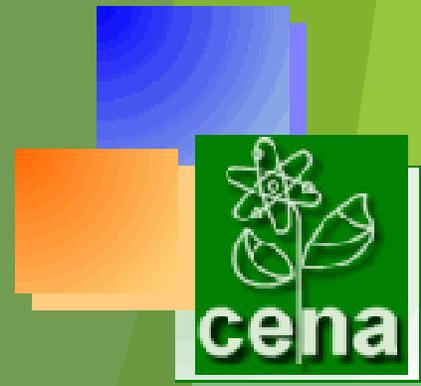
SNC

- ▶ Biocidas que atuam nas sinápticos - agem interrompendo a transmissão sináptica normal do sistema nervoso, fazendo com que o nervo continue a disparar, o que por sua vez causa tremores e morte;
- ▶ Biocidas axônicos - interrompem a transmissão axônica normal do sistema nervoso. (Piretróides e hidrocarbonetos clorados).



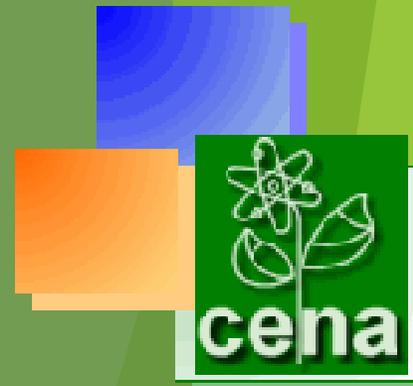
Biocidas que atuam no SNC

- ▶ Anticolinesterases - organofosforados e carbamatos;
- ▶ Colinomiméticos - nicotina e sulfatos de nicotina.



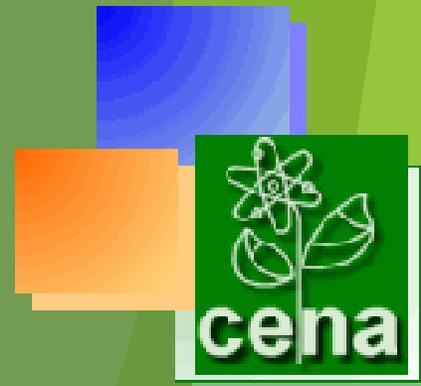
Agentes Físicos

- ▶ Bloqueia o processo metabólico por meios físicos em vez de químicos;
- ▶ Os óleos são usados contra pragas aquáticas para prevenir a respiração;
- ▶ Os óleos dormentes atuam contra os insetos escamados, obstruindo os espiráculos.



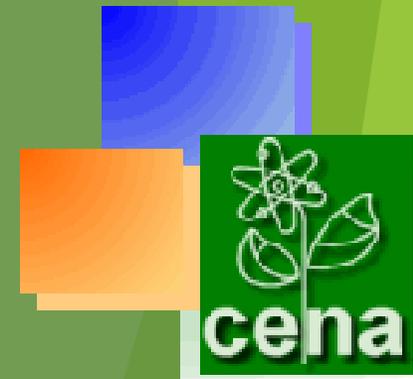
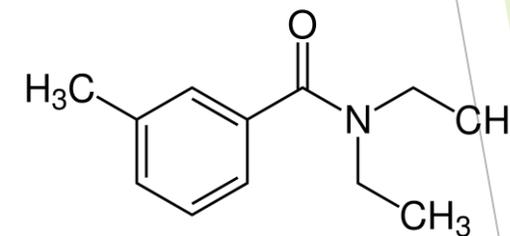
Repelentes

- ▶ Não mata insetos;
- ▶ Toxicidade muito baixa a nenhuma toxicidade;
- ▶ Níveis de LD 50 de 1.800 a 2.700.



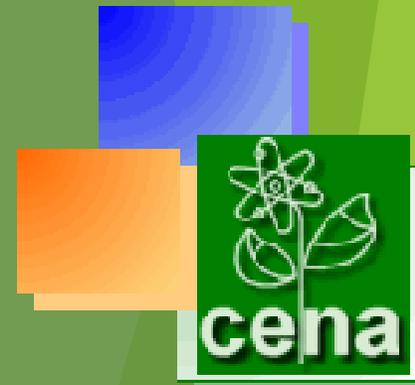
Repelentes “Deet”

- ▶ Desenvolvido por cientistas da U.S.D.A.;
- ▶ Patenteado pelo Exército dos EUA em 1946;
- ▶ Registrado para uso pelo público em geral em 1957;
- ▶ Um repelente de amplo espectro eficaz contra mosquitos, moscas picadoras, larvas, pulgas e carrapatos.



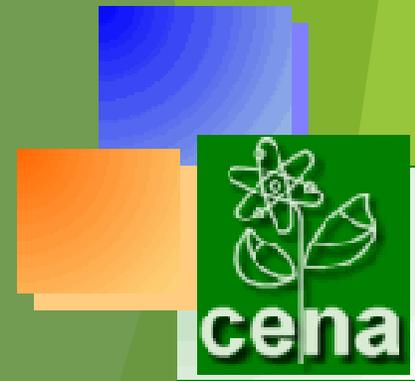
Repelentes “Deet”

- ▶ N, N-dietil-3-metilbenzamida (DEET);
- ▶ O repelente de insetos mais eficaz e mais bem estudado atualmente no mercado;
- ▶ Esta substância tem um perfil de segurança notável após mais de 40 anos de uso em todo o mundo;
- ▶ Mas podem ocorrer reações tóxicas (geralmente quando o produto é mal utilizado).



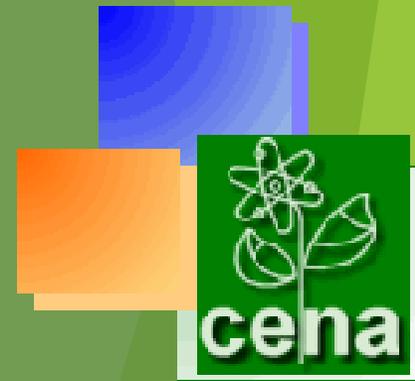
Dois grupos químicos principais: inorgânicos e orgânicos

- ▶ Praguicidas inorgânicos: Estável e solúvel em água;
- ▶ Ácido bórico, boratos, cloratos, sulfato de cobre, aerogel de sílica, Venenos estomacais;
- ▶ O hipoclorito de sódio (alvejante) queima quimicamente a praga, oxidando o tecido).



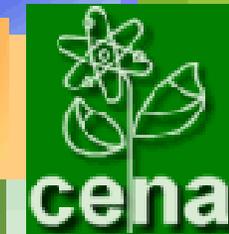
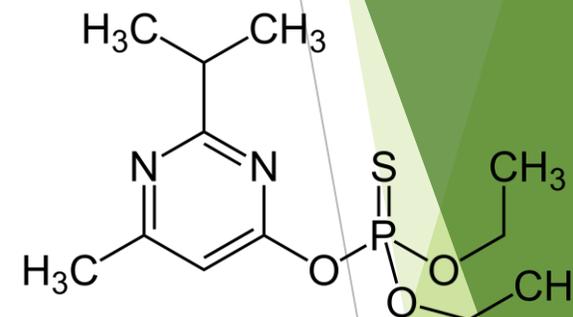
Com base compostos orgânicos

- ▶ ... Compostos sintéticos orgânicos, que às vezes também contêm hidrogênio, oxigênio, nitrogênio, fósforo ou enxofre, com a maioria de todos os praguicidas modernos.

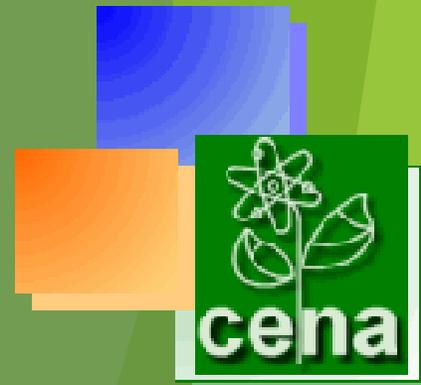


Tipos de praguicidas Orgânicos

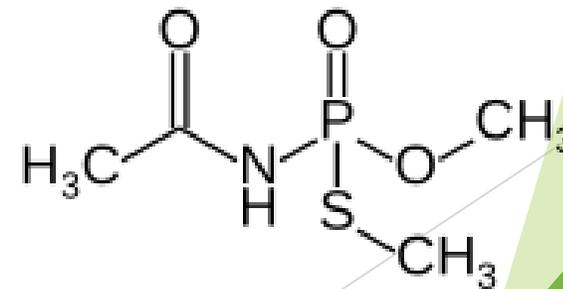
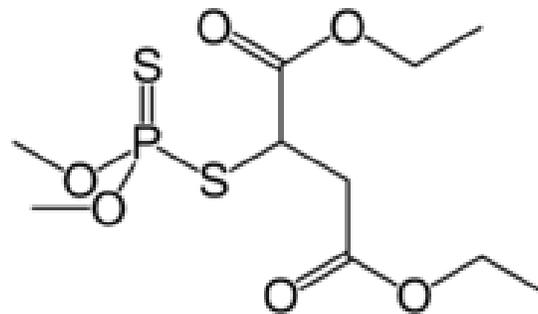
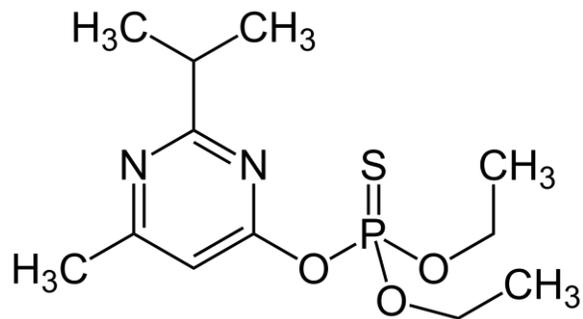
- ▶ Organofosforados;
- ▶ Malation, metil paration, diazinon (agora fora do mercado);
- ▶ Carbamatos; Sevin;
- ▶ Hidrocarbonetos clorados; (não disponível mais nos EUA) DDT, clordano, aldrin, dieldrin.



Organofosforados

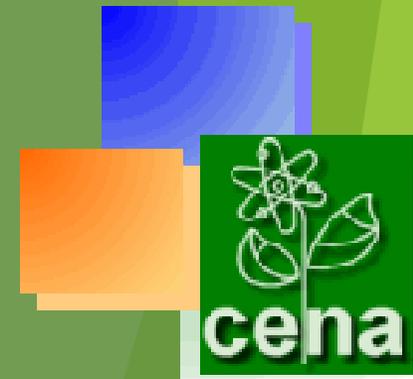
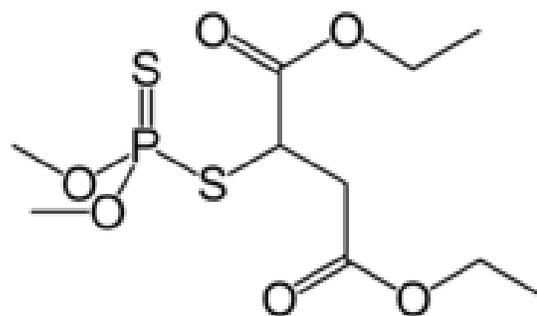


- ▶ Subproduto da pesquisa de gases nervosos e guerra química na 2ª Guerra Mundial na Alemanha;
- ▶ Diazinon, Malathion, Orthene (Acefato);
- ▶ Eles inibem enzimas do tipo colinesterases. Agentes sinápticos ou nervosos.



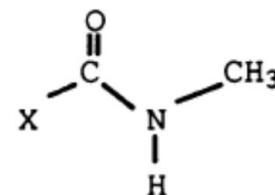
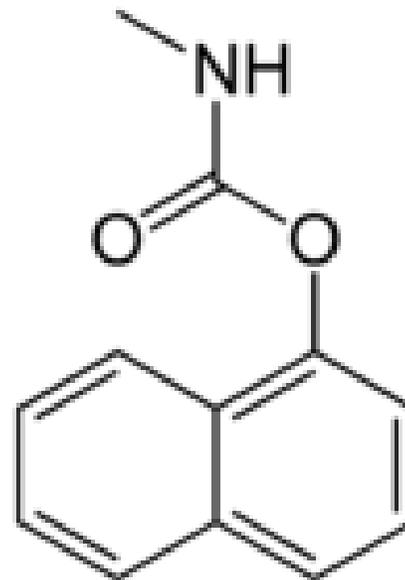
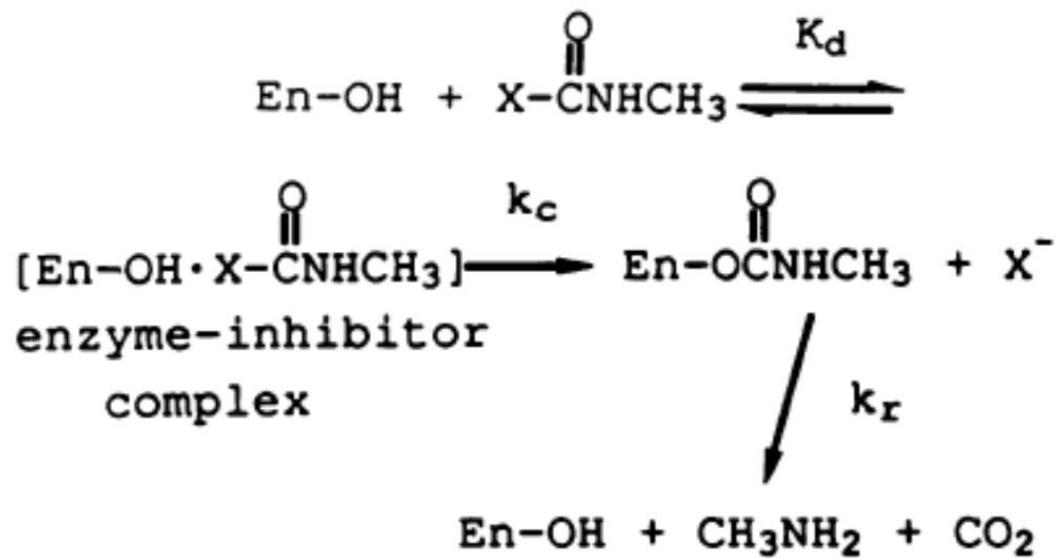
Organofosforados - Malathion

- ▶ Mais tóxico para os mamíferos do que os organoclorados;
- ▶ Ação sistêmica;
- ▶ Estudos mostram que a meia vida em solo é de 1 ano;
- ▶ A EPA lista os organofosforados como "altamente tóxicos para abelhas, vida selvagem e humanos";



Carbamatos (Sevin)

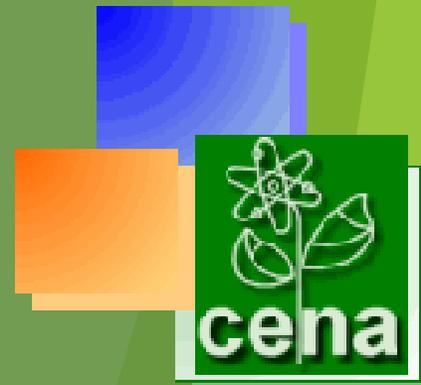
- ▶ praguicidas carbaril;
- ▶ Inativar as enzimas colinesterases.



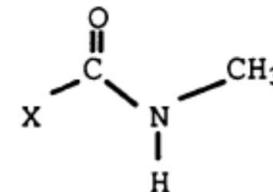
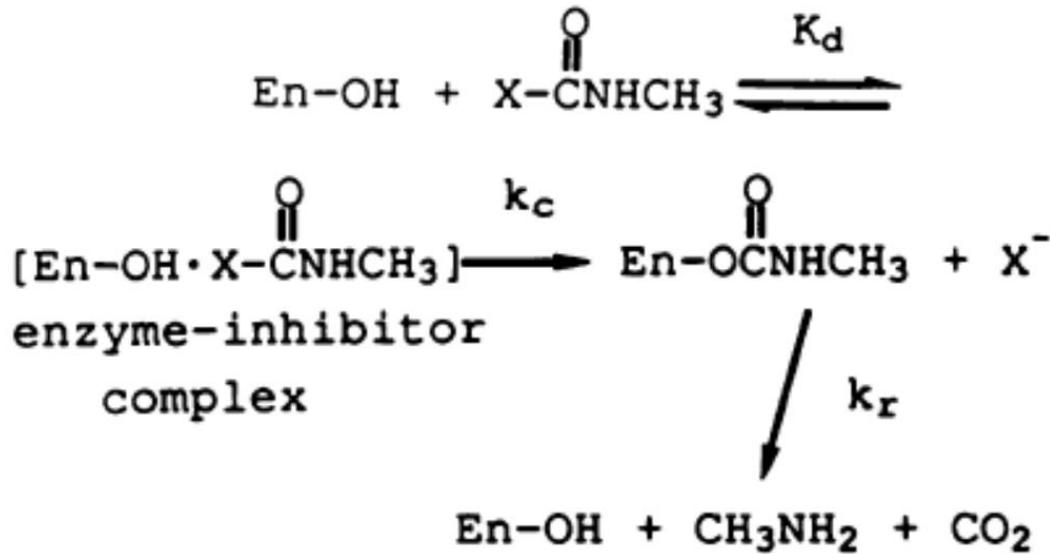
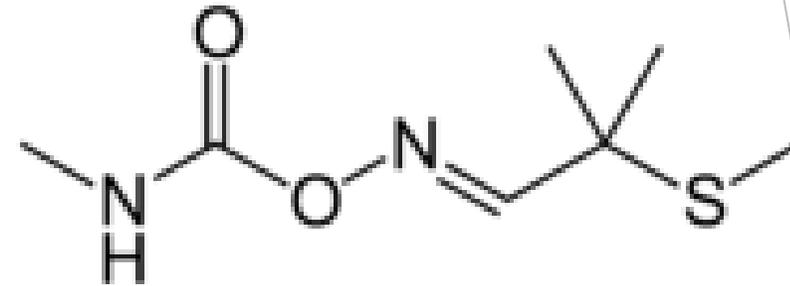
X = aryloxy or oxime moiety

Carbamilação das AChE com carbamatos

Carbamatos (Chumbinho - Aldicarbe)



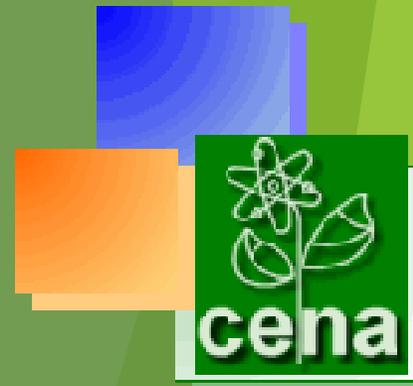
- ▶ raticida;
- ▶ Inativar as enzimas colinesterases.



X = aryloxy or oxime moiety

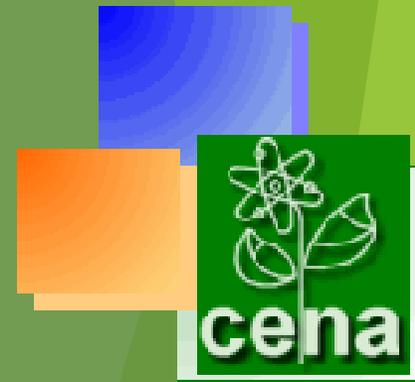
Cloronicotinil

- ▶ Versão sintética da nicotina, perturba o sistema nervoso;
- ▶ Espectro amplo, residual longo, taxa baixa (um pouco ajuda muito) e sistêmico;
- ▶ Modelado com base na nicotina natural;
- ▶ Imidaclopride (neonicotinóides).



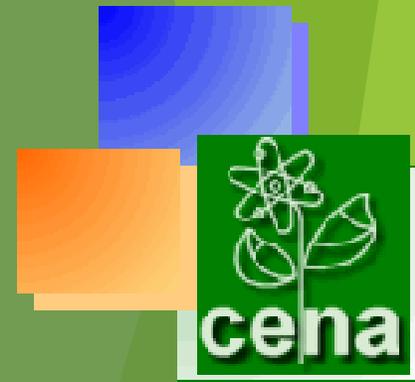
Neonicotinóides imidacloprides

- ▶ Causa um bloqueio em um tipo de via neuronal (nicotinérgica) que é mais abundante em insetos do que em animais de sangue quente;
- ▶ É eficaz no contato e na ação do estômago.

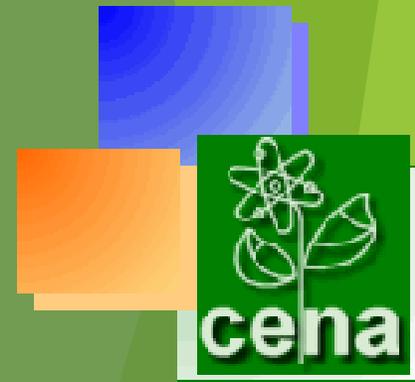


Neonicotinóides imidacloprides

- ▶ No entanto: Não use em plantas com flores;
- ▶ Os neonicotinóides são absorvidos pelo tecido vegetal e podem estar presentes no pólen e no néctar, tornando-os tóxicos para as abelhas.



Persistência de praguicidas

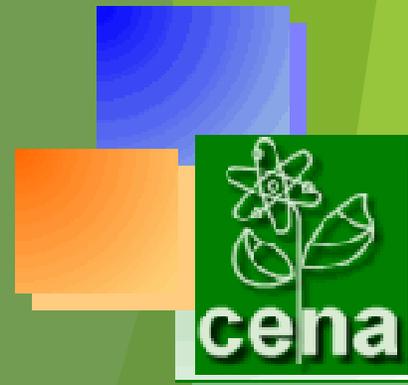


- ▶ Todos os praguicidas se decompõem - eventualmente em hidrogênio, carbono e oxigênio;
- ▶ praguicidas de curta duração, alguns se decompõem em horas ou alguns dias;
- ▶ praguicidas de longa duração ou persistentes, determinados por: condições de temperatura, luz solar, ar e localização.

Ressurgimento



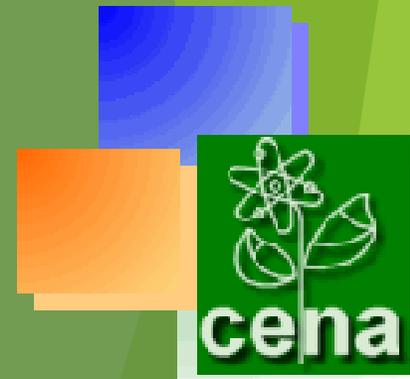
- ▶ Quando os predadores, parasitoides ou patógenos que controlariam naturalmente a praga são temporariamente removidos ou drasticamente reduzidos em número.



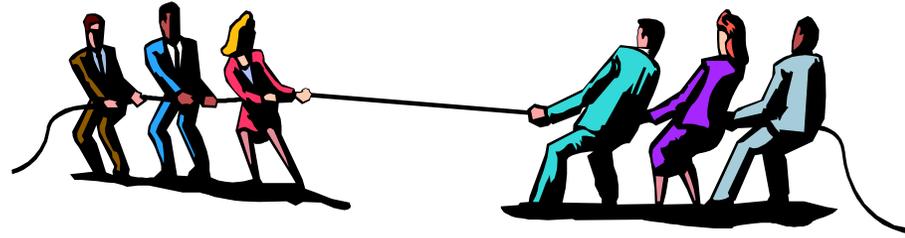
Ressurgimento



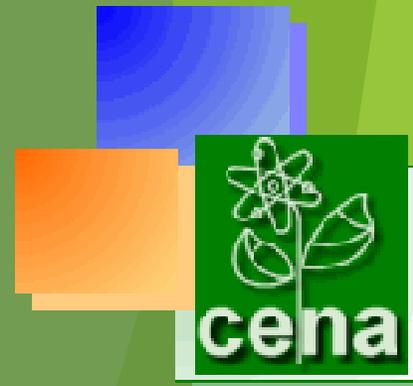
- ▶ A praga restante se multiplica com menos restrições, o problema pode até piorar;
- ▶ Pulgões, ácaros, tripses, moscas brancas...



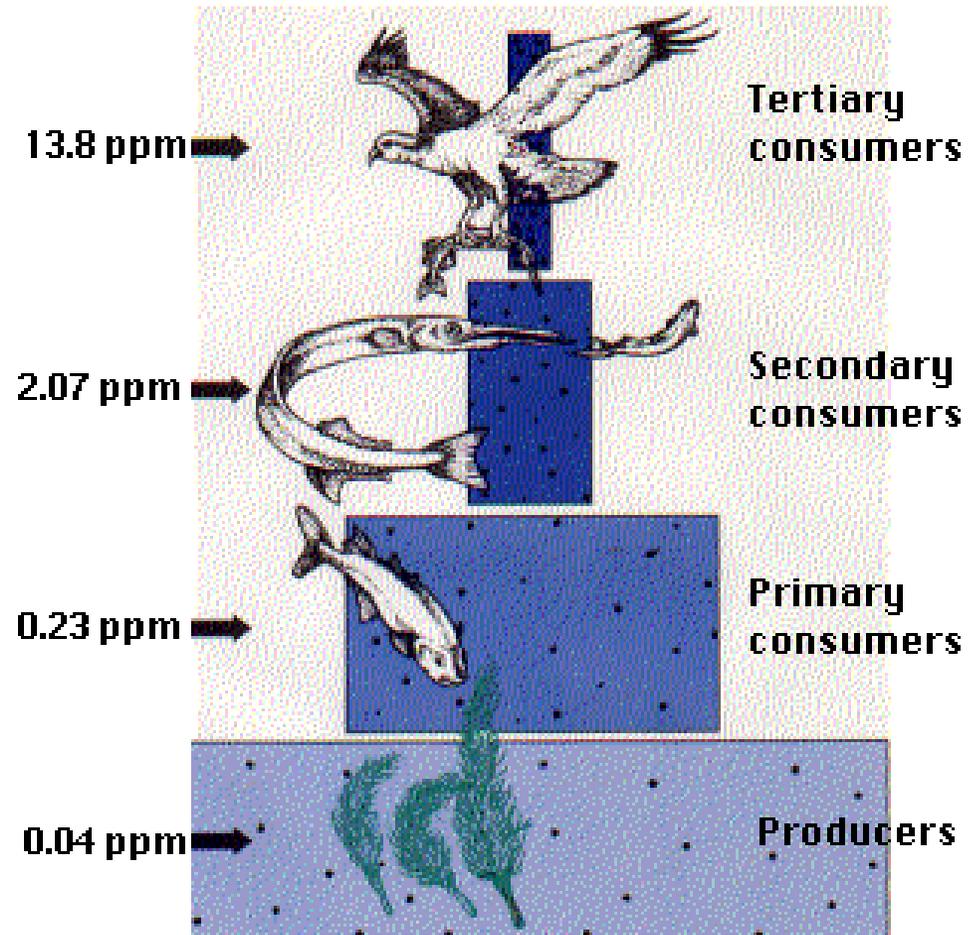
Resistência



- ▶ Os insetos estão entre os organismos mais adaptáveis da face da Terra;
- ▶ Conseguiu sobreviver 400 milhões de anos se ajustando às mudanças em seu ambiente;
- ▶ Existem mais de 500 espécies de pragas que exibem algum nível de resistência a pelo menos um tipo de inseticida.

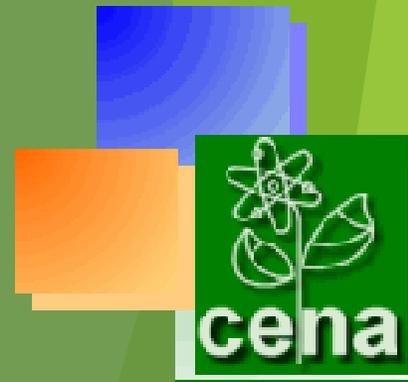


Biomagnificação



The numbers are representative values of the concentration in the tissues of **DDT** and its derivatives (in parts per million, ppm)

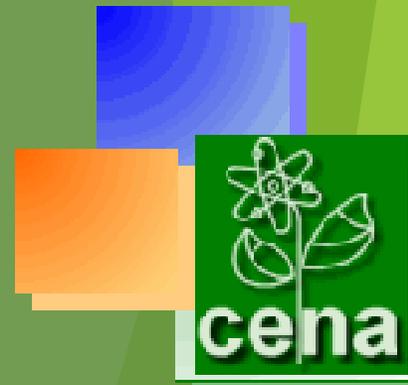
John R. Meyer
Department of Entomology
NC State University





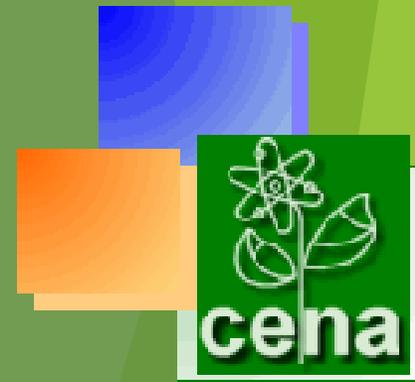
Quando e como aplicar

- ▶ Aplique spray local quando possível;
- ▶ Evite pulverizar repetidamente;
- ▶ Somente se houver indicação de insetos que precisam ser pulverizados.

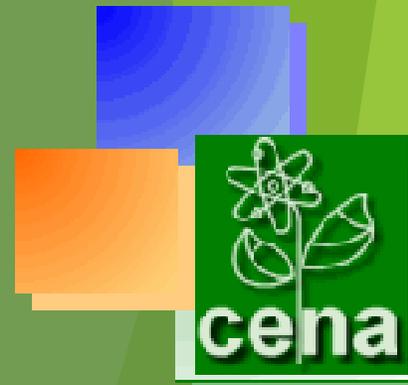


O que proteger

- ▶ Solo;
- ▶ Água;
- ▶ Ar;
- ▶ Plantas. Fitotoxicidade;
- ▶ Bons insetos, abelhas nativas;
- ▶ **Você!**

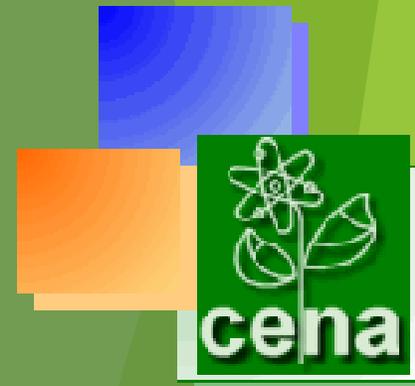


Melhores maneiras de controlar pragas



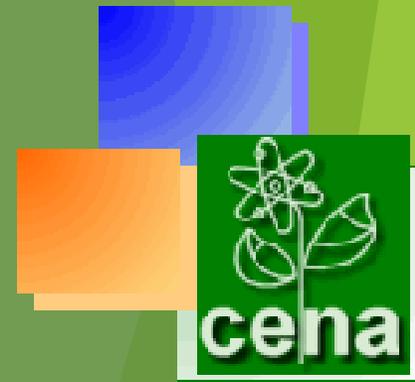
Gerenciamento integrado de pragas IPM

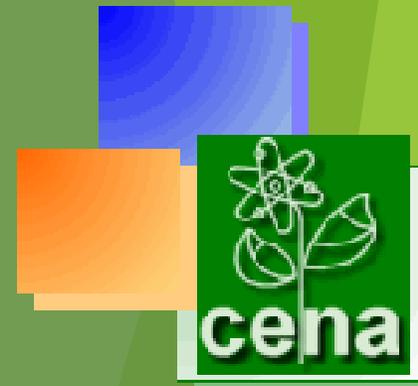
- ▶ Identifique o problema primeiro;
- ▶ Comece com a solução menos tóxica primeiro;
- ▶ Insetos benéficos, água, biopraguicidas;
- ▶ Dê-lhe algum tempo e persistências.



Inibidores de crescimento de mudas

- ▶ São herbicidas aplicados no solo;
- ▶ Interferem no desenvolvimento das mudas à medida que emergem do solo;
- ▶ Farinha de glúten de milho, 20 libras a 1.000 pés quadrados. Não é um tamanho único.



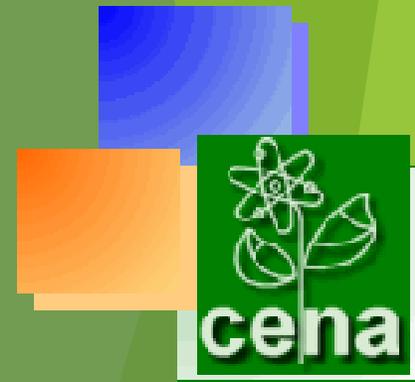


Exposição a inseticidas organofosforados e carbamatos

Monitoramento de superexposição

Princípios de monitoramento

- ▶ Detecte exposições a organofosforados [OP] ou carbamato [Carb] antes que os funcionários adoeçam;
- ▶ Com base nos efeitos inibidores de OP / Carb da enzima colinesterase;
- ▶ Os efeitos dos OPs são de longo prazo - “irreversíveis”;
- ▶ Os efeitos dos carboidratos são de curto prazo - “reversíveis”



Mecanismo de ação

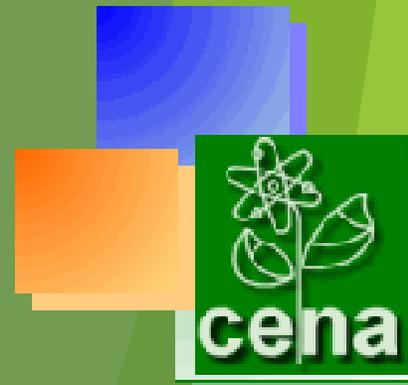
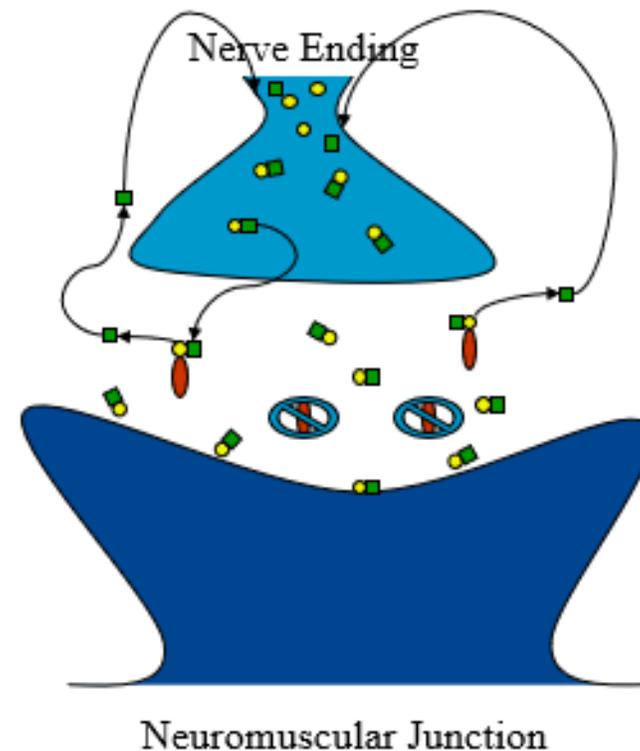
► Inibe a colinesterase

enzima responsável por hidrolisar acetilcolina 
em colina 

colina reabsorvida e acetilada ( +  = )

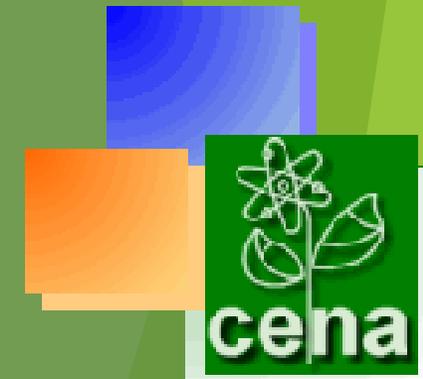
► A inibição da enzima

leva ao acúmulo excessivo de acetilcolina na
sinapse nervosa ou receptor neuromuscular



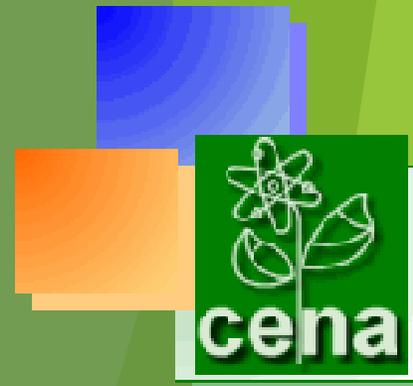
Efeitos na saúde da superexposição

- ▶ Estimulação colinérgica;
- ▶ SSL: salivação, sudorese, lacrimejamento;
- ▶ Visão turva (miose);
- ▶ Náuseas / vômitos, dores abdominais, diarreia;
- ▶ Aperto no peito, respiração ofegante;
- ▶ Estimulação nicotínica;
- ▶ Espasmos musculares, tremores;
- ▶ Fraqueza;
- ▶ Ansiedade, irritabilidade;



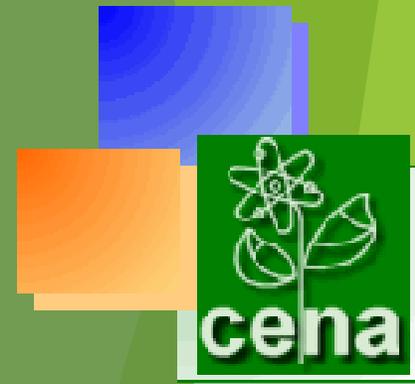
Como é possível o monitoramento biológico?

- ▶ Presença de enzimas colinesterase em Plasma;
- ▶ Refletem o que pode estar acontecendo no sistema nervoso e nos músculos;
- ▶ Metodologias de laboratório prevalentes;
- ▶ Teste de sangue “simples” (mas não é tão simples).

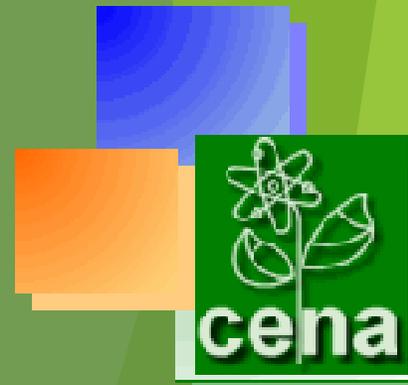


Fatores para monitoramento adequado

- ▶ Grande variabilidade entre indivíduos e dentro do mesmo indivíduo;
- ▶ Use duas amostras não expostas para a linha de base média (1-2 semanas de intervalo);
- ▶ **Geralmente ignora Laboratório "Faixa Normal";**
- ▶ **O indivíduo serve como sua própria linha de base b / o grande variabilidade;**
- ▶ Usando o mesmo laboratório, mesma metodologia;
- ▶ Resfriando amostras rapidamente e processamento expedito;
- ▶ A inibição de enzimas pode ser reversível, esp. Carboidratos, resultando em falsos negativos.



Plasma vs. Colinesterase RBC



Colinesterase plasmática;

- ▶ Também conhecido como soro, pseudo- ou butirilcolinesterase;
- ▶ Queda rápida e recuperação rápida após a exposição;
- ▶ 0,03-3,0% de deficiência genética na população;
- ▶ Leitura “baixa” falsa;
- ▶ Pode causar pânico;
- ▶ Entretanto, não está sob risco de exposição.

Colinesterase RBC;

- ▶ Também conhecido como acetilcolinesterase;
- ▶ Mais lento para cair e se recuperar pós-exposição;
- ▶ Nenhuma deficiência genética conhecida;
- ▶ Bom para monitoramento de exposição não aguda.

Usando a atividade da colinesterase para avaliar a toxicidade

- ▶ Correlação entre depressão de atividade e efeitos na saúde;
- ▶ A > 25% de inibição, a ocorrência de efeitos adversos aumenta rapidamente - "rampa escorregadia".

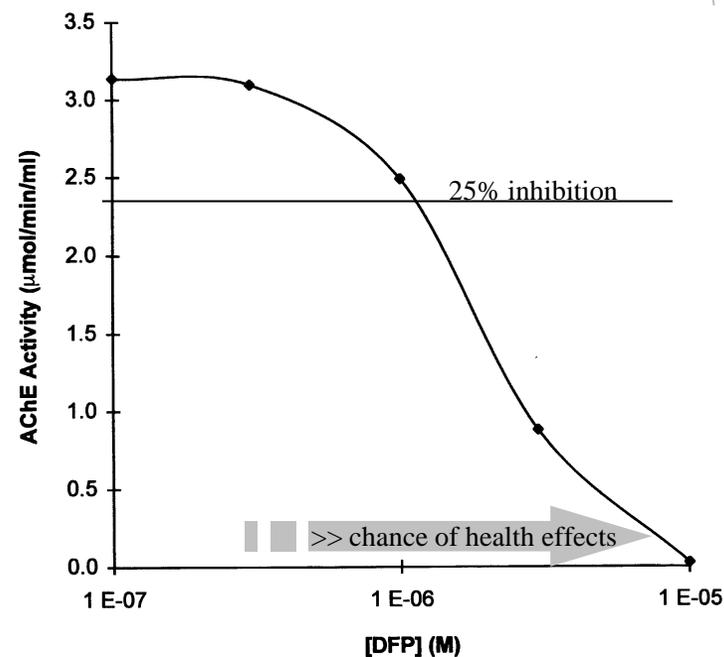
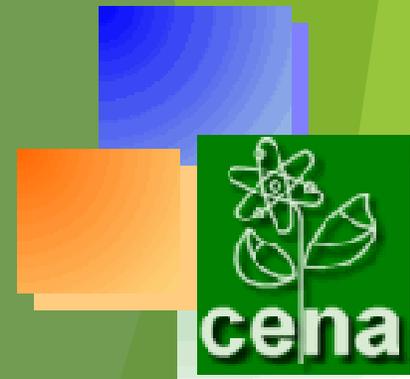
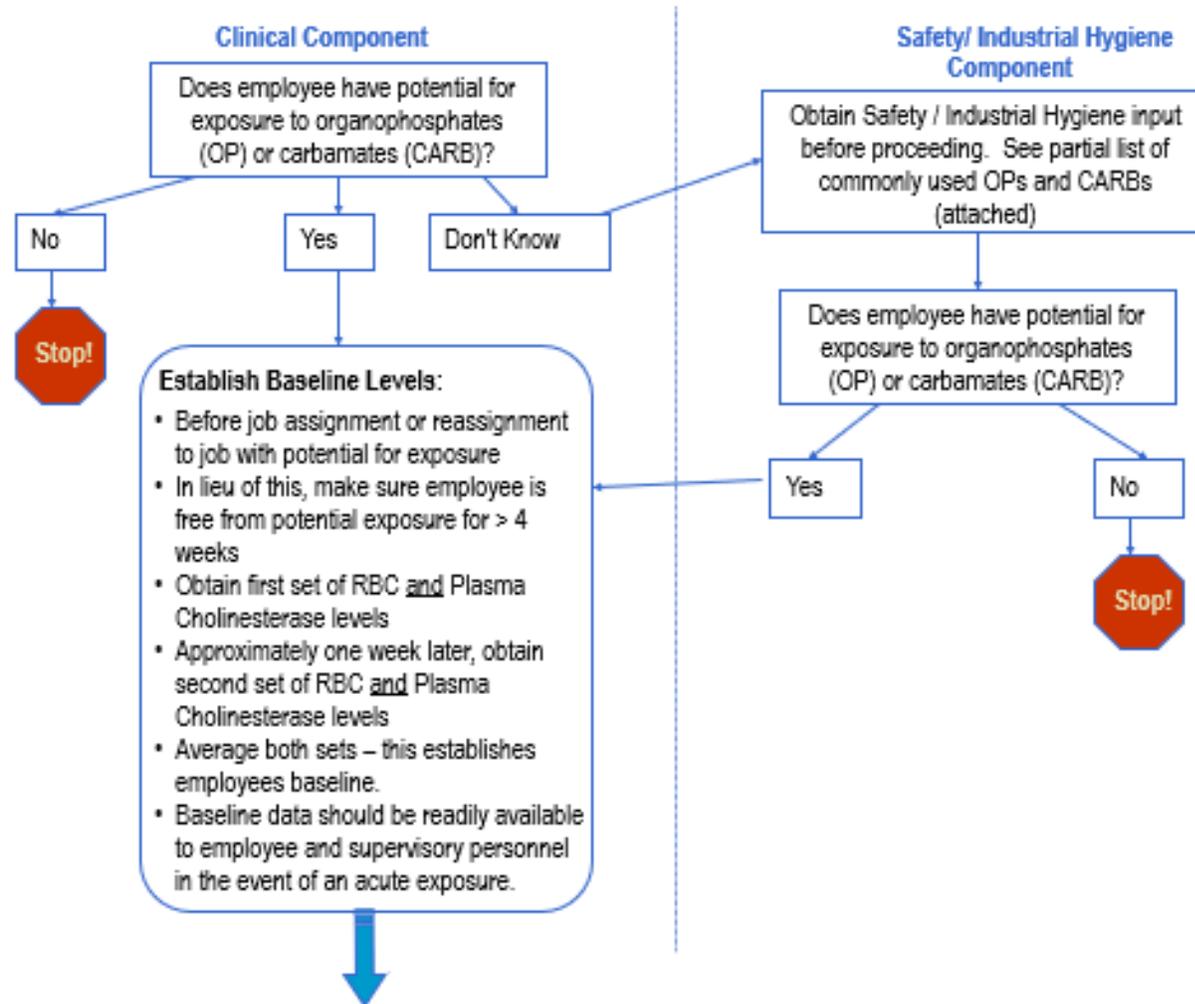
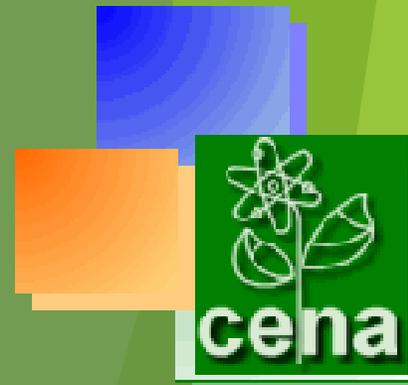


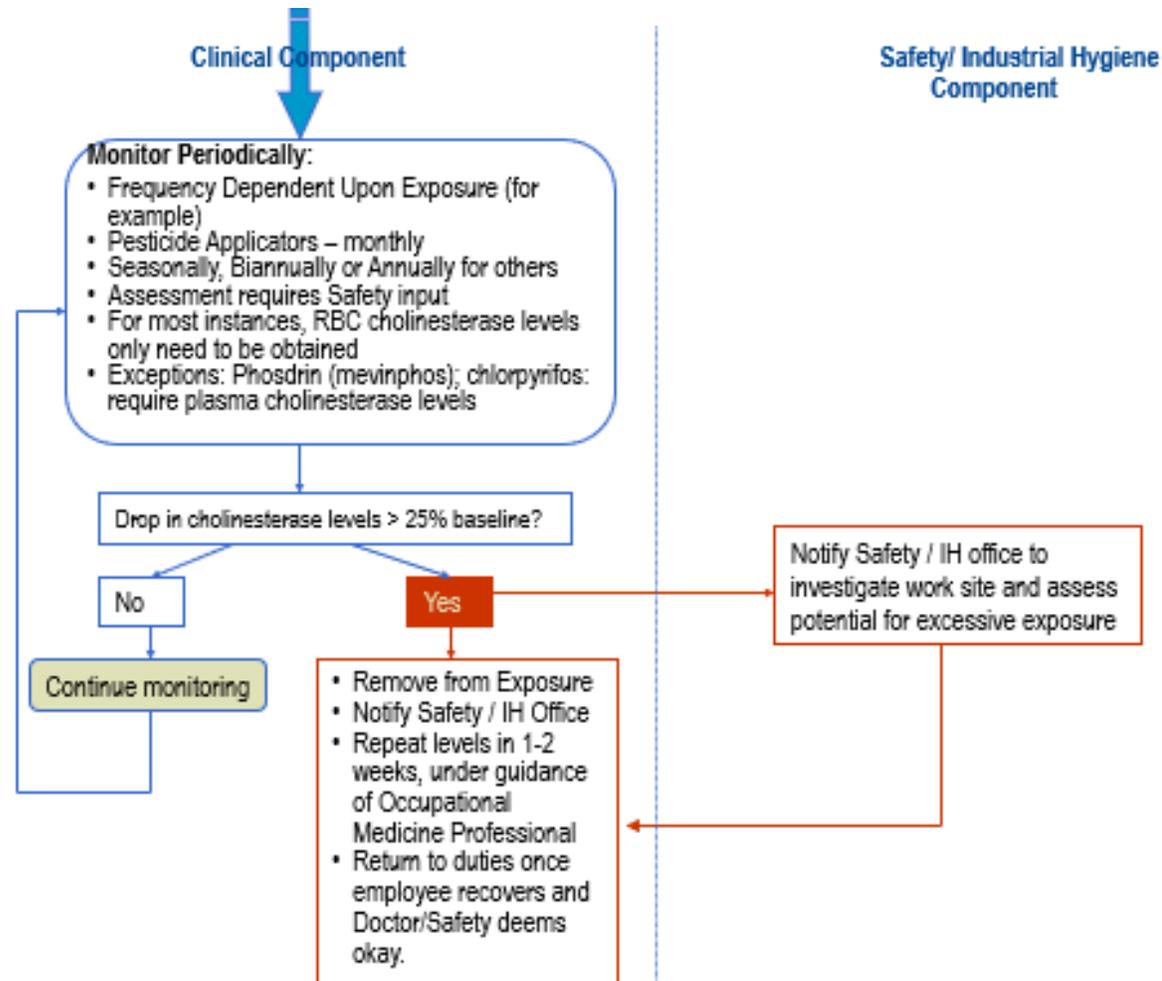
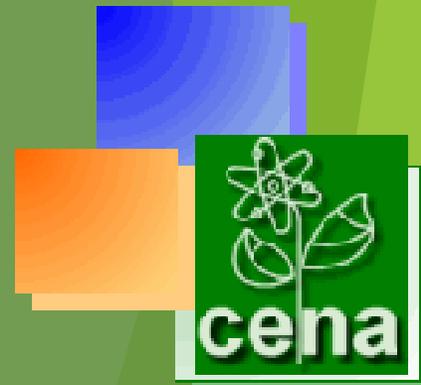
FIGURE 1. Inhibition of human acetylcholinesterase by an organophosphate.



Monitoramento biológico da colinesterase para exposição a OP / Carb



Monitoramento biológico da colinesterase para exposição a OP / Carb



Conclusões

- ▶ Alerta > 25%;
- ▶ Somente quando o funcionário trabalha com inseticidas organofosforados ou carbamatos;
- ▶ Verifique a colinesterase plasmática em circunstâncias de exposição aguda.

