

ARQUIVO TECNICO

AVALIAÇÃO DAS CONSEQUÊNCIAS E ESTUDOS  
DE ALTERNATIVAS AO USO DE AGROQUÍMI -  
COS

O.S. 204 209

Jan 1983

0605  
B437a(RCET)  
014093



00734



014093

COMISSÃO DE CONTROLE DE QUALIDADE DO ESTADO DE SÃO PAULO  
SECRETARIA DE MEIO AMBIENTE E SANEAMENTO AMBIENTAL



CETESB

COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL

CETESB - COMPANHIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL  
BIBLIOTECA  
Av. Prof. Frederico Melo - Jr., 855 - CEP. 05459 - Ffêbevos  
SÃO PAULO - BRASIL

AVALIAÇÃO DAS CONSEQUÊNCIAS E ESTUDOS  
DE ALTERNATIVAS AO USO DE AGROQUÍMI -  
COS

O.S. 204 209

Jan 1983

CETESB - CIA. DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL  
BIBLIOTECA

CLASS	0605
AUTOR	B437a
TOMBO	14093

0605  
B437a (F.CET)  
014093

---

**DIRETORIA**

---

**Werner Eugênio Zulauf**  
*Diretor-Presidente*

**Antônio Alves de Almeida**  
*Diretor Administrativo*

**Fredmar Corrêa**  
*Diretor de Planejamento Ambiental*

**Nelson Mansour Nabhan**  
*Diretor de Engenharia*

**Nelson Vieira de Vasconcelos**  
*Diretor de Controle*

**Paulo Bezerril Júnior**  
*Diretor Financeiro*

**Samuel Murgel Branco**  
*Diretor de Pesquisa*

---

**CETESB - Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental**

---

DIVISÃO DE TOXICOLOGIA E ECOTOXICOLOGIA  
GERÊNCIA DE ESTUDOS ECOLÓGICOS E ECOTOXICOLÓGICOS  
SUPERINTENDÊNCIA DE ESTUDOS AMBIENTAIS  
DIRETORIA DE TECNOLOGIA E DESENVOLVIMENTO  
COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL

AValiação DAS CONSEQUÊNCIAS E ESTUDOS DE ALTERNATIVAS  
AO USO DE AGROQUÍMICOS  
O.S.: 204 209

Relatório Final  
Jan. 1983

EQUIPE DA DIVISÃO DE TOXICOLOGIA E ECOTOXICOLOGIA  
RESPONSÁVEL POR ESTE RELATÓRIO:

CLAUDIA BENINCASA

EDUARDO BERTOLLETTI

ELENITA GHERARDI GOLDSTEIN

FAUSTO ANTONIO DE AZEVEDO

ISA RAMOS DE QUEIROZ

MARIA DE LOURDES LORENZETTI

PEDRO ANTONIO ZAGATTO

ROSALINA PEREIRA DE ALMEIDA ARAÚJO

RÚBIA KUNO

## NOTA PRÉVIA

Este relatório é composto por:

1. Monografias sobre cinco praguicidas definidos como os de maior interesse na região em estudos pela Divisão de Ecotécnicas (DECO/GEEC/SEA/DTD), qual seja, os polders agrícolas do Vale do Paraíba. Os praguicidas em foco são:

três inseticidas organofosforados - azinfós etil ,fen<sub>tion</sub> e matamidofós - e dois herbicidas - metribuzina e paraquat.

Para o levantamento de informações toxicológicas sobre estes temas foram pesquisadas várias obras de referência (Aquatic Sci. & Fish Abstr.; Bibl. Bras. Med.; Biol. Abstr.; Chem. Abstr.; Excerpta Medica; Index Medicus; Index Medicus Latino Americano; Nat. Tech. Inform. Serv.; Pestic. Abstr.; Pollut. Abstr.), além das revistas especializadas e de literatura fornecida pelos fabricantes dos produtos e pela Associação Nacional de Defensivos Agrícolas - ANDEF.

2. Demais atividades realizadas pelo Laboratório de Bioensaios da Divisão de Toxicologia e Ecotoxicologia sob o mesmo número de O.S. e que formam um volume à parte denominado: Relatório Complementar de Atividades, 1983.

## Í N D I C E

1. INTRODUÇÃO	10
2. INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS	12
2.1. Classificação química dos inseticidas organo fosforados	15
2.2. Formulações e aplicações dos inseticidas or- ganofosforados	16
2.3. Comportamento no ambiente	18
3. TOXICIDADE	20
4. AZINFÓS ETIL	24
4.1. Generalidades	24
4.2. Propriedades físico-químicas	24
4.3. Toxicidade a organismos aquáticos	26
5. FENTION	29
5.1. Generalidades	29
5.2. Propriedades físico-químicas	29
5.3. Usos	31
5.4. Comportamento no ambiente	33
5.5. Toxicidade a organismos aquáticos	34
6. METAMIDOFÓS	42
6.1. Generalidades	42
6.2. Propriedades físico-químicas	42
6.3. Usos	43
6.4. Comportamento no ambiente	44
6.5. Toxicidade a organismos aquáticos	45

7. TOXICOCINÉTICA	50
7.1. Vias de introdução	50
7.2. Distribuição	51
7.3. Biotransformação	51
7.3.1. Reações de ativação	52
7.3.2. Reações de detoxicação	54
7.3.3. Reações de conjugação	56
7.4. Eliminação	65
8. TOXICODINÂMICA	66
8.1. Noções sobre o sistema nervoso	66
8.2. Ação dos inseticidas organofosforados	69
9. SÍNDROME TÓXICA	83
9.1. Intoxicação à curto prazo	83
9.2. Intoxicação à longo prazo	84
10. DIAGNÓSTICO DA INTOXICAÇÃO	84
11. TRATAMENTO	85
12. CONTROLE DA EXPOSIÇÃO HUMANA AOS INSETICIDAS ORGANO FOSFORADOS	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

## TOXICOLOGIA DOS HERBICIDAS TRIAZÍNICOS: METRIBUZINA

1. INTRODUÇÃO	106
2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA METRIBUZINA	127
3. FORMULAÇÕES	128
4. USOS DA METRIBUZINA	128
5. MODO DE AÇÃO HERBICIDA DA METRIBUZINA	128
6. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE	131
7. TOXICIDADE	139
7.1. Toxicidade para o homem e outros animais superiores	139
7.2. Toxicidade para organismos aquáticos	141
8. TOXICOCINÉTICA	145
8.1. Biotransformação	145
8.2. Eliminação	146
9. TOXICODINÂMICA	147
10. MÉTODOS PARA ANÁLISE	148
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	150

# TOXICOLOGIA DOS HERBICIDAS BIPIRIDIS: PARAQUAT E DIQUAT

## PARAQUAT

1. INTRODUÇÃO	159
1.1 Síntese	158
1.2. Propriedades físico-químicas	160
1.3. Formulações	161
1.4. Usos	162
1.5. Modo de ação herbicida	167
1.6. Comportamento no ambiente	169
2. TOXICIDADE	171
2.1. Toxicidade para o homem e animais superiores	171
2.2. Toxicidade para organismos aquáticos	175
2.2.1. Toxicidade para organismos de água doce	177
2.2.1.a. Toxicidade para crustáceos	177
2.2.1.b. Toxicidade para algas	182
2.2.1.c. Toxicidade para insetos	186
2.2.1.d. Toxicidade para peixes	188
2.2.1.e. Toxicidade para anfíbios	190
2.2.2. Toxicidade para organismos marinhos	190
2.3. Bioacumulação	192
3. TOXICOCINÉTICA	194
3.1. Vias de introdução	194
3.2. Distribuição	194
3.3. Biotransformação	195
3.4. Eliminação	196
4. TOXICODINÂMICA	197
4.1. Mutagênese, Carcinogênese e Teratogênese	204

5. SÍNDROME TÓXICA	205
6. TRATAMENTO DA INTOXICAÇÃO	207
7. CONTROLE DA EXPOSIÇÃO HUMANA	208
7.1. Exposição Ocupacional	208
8. MÉTODOS PARA ANÁLISE DO PARAQUAT	208
8.1. Bioensaios	208
8.2. Métodos Físico-Químicos	209
DIQUAT	
1. INTRODUÇÃO	212
2. TOXICIDADE	213
3. TOXICOCINÉTICA	213
4. TOXICODINÂMICA	213
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	216

INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

AZINFÓS ETIL  
FENTION  
METAMIDOFÓS

## TOXICOLOGIA DOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS: AZINFÓS ETIL, FENTION, METAMIDOFÓS

### 1. INTRODUÇÃO

As substâncias químicas de origem natural ou sintética, empregadas para matar, controlar ou combater pragas—no sentido mais amplo— que atacam, lesam ou transmitem enfermidades às plantas, aos animais e ao homem tem sido chamadas, entre nós, de praguicidas, pesticidas, biocidas, agrotóxicos e defensivos agrícolas.

À parte esta discussão acadêmica sobre a terminologia, nos referiremos a tais substâncias como praguicidas. Como pragas consideram-se: insetos, carrapatos, ácaros ou aracnídeos, roedores, nematóides parasitas de plantas, fungos, bactérias patogênicas para plantas, ervas daninhas, e outras formas de vida animal ou vegetal prejudiciais à saúde e ao bem-estar do homem, à lavoura, à pecuária, seus produtos e outras matérias primas alimentares. Por extensão, incluem-se na definição os agentes desfolhantes, os desseccantes e as substâncias reguladoras do crescimento vegetal. Excluem-se as vacinas, medicamentos, antibióticos de uso humano ou veterinário e agentes para controle biológico das pragas (ALMEIDA et alii., 1980).

No Brasil são utilizados mais de 300 compostos químicos como praguicidas, distribuídos em cerca de 4 000 formulações ou produtos comerciais (ALMEIDA et alii., 1980).

Os praguicidas tem sido classificados conforme o tipo de pragas contra as quais atuam e obedecendo critérios químicos ou, às vezes, físicos (Tab. 1).

Inseticidas	Bactericidas
Formicidas	Fungicidas
Larvicidas	
Bernicidas	Herbicidas
	Arbusticidas
Acaricidas	Desfolhantes
Carrapaticidas	Desflorantes
Moluscicidas	Dessecantes
Nematicidas	Antibrotantes
Rodenticidas	Reguladores do
Raticidas	crescimento vegetal
Repelentes	
Atraentes	
Esterilizantes	

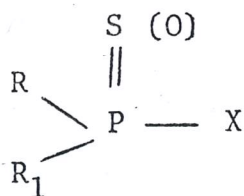
Fonte: ALMEIDA et alii. (1980)

Os inseticidas podem ser divididos em naturais e sintéticos. Entre os naturais existem os inorgânicos (arsenicais, fluoretos, cianetos, etc.) e os vegetais (nicotinóides, rotenóides, piretróides). No grupo dos sintéticos destacam-se os organoclorados, os organofosforados, os carbamatos, os organofluorados (fluoracetato e análogos), os tiocianatos, os dinitrofenóis, etc. Alguns inseticidas devido à propriedade de serem substâncias extremamente voláteis são classificados como fumigantes: cloropicrina, brometo de metila, ácido cianídrico, dicloreto de etileno, óxido de etileno, dissulfeto de carbono, fosfina. Há ainda outros inseticidas que se comportam como fortes agentes alquilantes (Metepa, Tepa, Tetramina) por conterem o grupamento

cíclico  $R - \begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{CH}_2 \end{array}$ . Estes inseticidas tem sido denominados de quimioesterilizantes.

Os inseticidas organofosforados se caracterizam por: (a) possuírem estrutura química similar, podendo todos serem considerados derivados do ácido fosfórico  $H_3PO_4$ ; (b) possuírem um modo de ação tóxica idêntico, isto é, inibição da acetilcolinesterase. Apesar disso a toxicidade de diferentes organofosforados é muito variável.

A estrutura geral dos organofosforados é a seguinte:



onde R e  $R_1$  são grupamentos de caráter básico, podendo ser alquil, alcôxi, fenoxi, amino, e X é um grupo ácido, podendo ser bastante variável — halogênio, nitrofenol, clorofenol, etc.—sendo necessária a liabilidade da ligação P-X, a qual determinará a maior ou menor facilidade de hidrólise do composto e, portanto, sua maior ou menor capacidade de fosforilar (inibir) as colinesterases (DE BRUIN, 1976).

Foi durante a II Guerra Mundial que surgiu o grande interesse por estes compostos organofosforados. Os químicos alemães da I.G. Farbenindustrie, trabalhando sob a direção de Gerhard Schrader, sintetizaram numerosos ésteres organofosforados entre os quais os mais tóxicos (tabun, sarin, soman) foram selecionados como gases de guerra. Felizmente, os alemães não se serviram jamais desses compostos, sem dúvida por acreditarem numa represália por parte dos aliados. Com efeito, os ingleses tinham também sintetizado um composto de estrutura química similar, o DFP (diisopropilfosfofluoridato). Não tardou a se perceber as propriedades inseticidas destes compostos e dos derivados menos voláteis, menos perigosos de manipular (como o paration). Regularmente foram introduzidos no-

vos praguicidas organofosforados, mas o interesse potencial por estes compostos como gases de guerra ainda existe, provocando, aliás, numerosas atividades de pesquisa. (No início dos anos 70, milhares de carneiros morreram em Utah, nos Estados Unidos, devido ao escapamento na atmosfera de um gás para os nervos, que fora estocado num depósito de armas).

Muitos inseticidas organofosforados não são diretamente ativos, mas são biotransformados a produtos tóxicos pelo organismo (principalmente pelo fígado). Assim, o paration não é ativo por si, mas, no organismo, é transformado enzimaticamente em paraoxon, um potente inibidor das colinesterases (LAUWERYS, 1972).

O primeiro inseticida organofosforado a ser largamente comercializado (em 1944) foi um pirofosfato, o TEPP (tetraetilpirofosfato). Ele foi sintetizado em 1854 por Clermont, mas aparentemente ninguém percebeu suas propriedades tóxicas até que em 1942 Schrader testou-o como uma substância nicotínica (MATSUMURA, 1975). Hoje o número de inseticidas organofosforados em uso é muito grande. Por exemplo, nos EUA eles representam 30% dos inseticidas e acaricidas sintéticos registrados e este número está em contínuo aumento (MATSUMURA, 1975). Uma lista preparada em 1963 pela Sociedade Americana de Entomologia incluía 103 inseticidas organofosforados e 13 inseticidas carbamatos contra 38 inseticidas do grupo dos organoclorados (MATSUMURA, 1975).

No Brasil, o uso dos inseticidas organofosforados começou por volta de 1950 (ALMEIDA, 1967). Segundo dados apresentados em RECEITA AGRONÔMICA (1979) são sintetizados os seguintes inseticidas organofosforados em nosso país.

INSETICIDA

PRODUÇÃO EM 1978 (TONEELADAS)

Malation (91%)	1950
Dicrotofós (90%)	295
Monocrotofós (75%)	1397
Paration Etílico (97, 98%)	200
Paration Metílico (80%)	3150

No mercado brasileiro são encontrados os seguintes inseticidas organofosforados (MARICONI, 1976b):

INSETICIDAS CLORO-FOSFORADOS

bromofós etílico, bromofós (metílico), carbofention, clorofenvinfos, cloropirifós, coumafós, crufomato, dia lifor, diclorvos, fenclorfos, fosalone, fosfamidon (sistêmico), iodofenfós, leptofós, nalede, tetraclo ro vinfos e triclorfon.

INSETICIDAS FOSFORADOS NÃO SISTÊMICOS

amidition, azinfós etílico, biotion, diazinon, dioxa tion, EPN, etion, fenitro tion, fention, fentoato, fos mete, foxin, malation, metidation, paration etílico, paration metílico e triazofos.

INSETICIDAS FOSFORADOS SISTÊMICOS

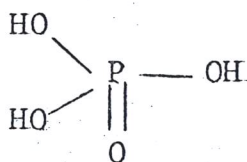
"Aphidan", demeton metílico, dicrotofós, dimetoato, dissulfoton, ditiolano, etoato metílico, fensulfotion, forato, formotion, fosfamidon (cloro-fosforado), me carbã (semi-sistêmico), metamidofós. metil demeton me tílico, mevinfos, monocrotofós, morfötion, ometoato, "Orthene", protoato, tiometon e vamidotion.

Os agentes químicos desenvolvidos para o combate às pragas devem possuir eficácia suficiente, baixa ação nociva no ambiente, baixa toxicidade e custo compatível. Os inseticidas organofosforados, em geral, tem atendido a estes quesitos. Por outro lado, além de ativos contra os insetos, são também úteis como acaricidas, nematocidas, anti-helmínticos, fungicidas, herbicidas, rodenticidas e reguladores do crescimento de plantas (ETO, 1974).

### 2.1. CLASSIFICAÇÃO QUÍMICA DOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Os inseticidas organofosforados são ésteres derivados das seguintes estruturas fundamentais (LARINI, 1979):

a) Ácido fosfórico



derivados

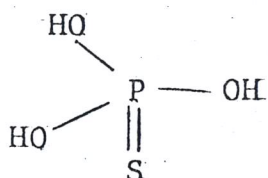
Diclorvos

Monocrotofós

Dicrotofós

Menvinfós

b) Ácido tionofosfórico



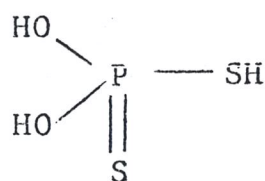
Paration etílico e metílico

Fenitrotion

Diazinon

Fention

c) Ácido ditionofosfórico



Malation

Dimetoato

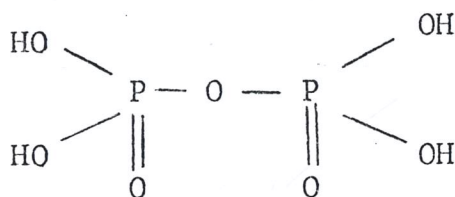
Trition

Tiometon

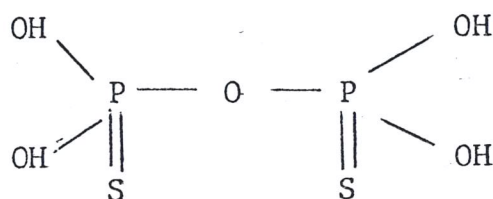
Dissulfoton

Azinfos etílico

d) Ácido pirofosfórico



e) Ácido ditionopirofosfórico



## 2.2. FORMULAÇÕES E APLICAÇÕES DOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Os tipos comuns de formulação de inseticidas organofosforados são:

- a) PÓ: o inseticida é misturado com um pó inerte, que deve apresentar várias características, sendo a principal a de possuir um pH em torno de 8,0.
- b) PÓ MOLHÁVEL: o inseticida é adsorvido em pós inertes cuja característica principal é a de possuir elevado grau de adsorção, para permitir formulação de concentrações elevadas de inseticidas com substâncias de natureza defloculantes.
- c) CONCENTRADO EMULSIONÁVEL: é obtido por dissolução do inseticida em solventes apropriados, em concentrações elevadas, juntamente com substâncias emulsionantes. O concentrado é aplicado após diluição em água.

- d) **SOLUÇÕES:** São obtidas pela dissolução do inseticida em solvente apropriado (xileno, hidrocarbonetos aromáticos, frações do óleo de petróleo).
- e) **GRANULADOS:** os inseticidas apresentam-se sob forma de pequenos grânulos. Tal formulação é usada principalmente para o combate de pragas que vivem no solo ou ainda para a aplicação de sistêmicos no solo.
- f) **ULTRA-BAIXO VOLUME (UBV):** formulações altamente concentradas (produtos de grau técnico dissolvidos em óleo, ou puros).
- g) **AEROSSÓIS:** os inseticidas são dissolvidos em solventes bastante voláteis, nas CNTP e embalados em frascos apropriados de alta pressão.

Diversos são os métodos empregados na aplicação dos inseticidas. Os principais são:

- a) **POLVILHAMENTO:** nesta operação são empregadas polvilhadeiras do tipo ventoinha, que podem ser manuais, sendo o inseticida utilizado na forma de pó. Também os pós molháveis são utilizados, desde que diluídos.
- b) **PULVERIZAÇÃO:** são usados os pulverizadores nos quais o líquido (pó molhável, solução ou emulsão) é obrigado a passar através de pequenos orifícios munidos de dispositivos que possibilitam a emissão do jato em forma iônica. O tamanho das partículas vai depender do bico usado. Bicos especiais (Tecjet, Sprajet) podem ser usados para pulverizações a baixo volume do líquido a ser distribuído em determinada área.

A pulverização de formulações a ultra baixo volume também é realizada, desde que sejam obedecidos certos quesitos, ou seja:

- o produto deve ter baixa toxicidade para o homem;
- a aplicação deve ser realizada sob condições climáticas favoráveis;
- o produto de grau técnico deve ser líquido ou estar dissolvido em concentrações elevadas em solvente apropriado.

c) FUMIGAÇÃO: usada para aplicação de produtos voláteis em câmaras de expurgo ou dispositivos de emergência. O meio mais comum é injetar o inseticida por meio de um tubo fino de cobre no material recoberto por lona impermeável ou plástico.

d) OUTROS: aplicação de granulados (manual ou mecânica) em sulcos ou misturados ao adubo; aplicação de inseticidas sistêmicos (adsorvidos em carvão ativado ou argila) para o tratamento de sementes.

No caso de trabalhadores expostos o tipo de formulação e os métodos de aplicação do inseticida irão influenciar grandemente na introdução e absorção dos mesmos pelo organismo.

### 2.3. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

Contrariamente aos inseticidas organoclorados, os organofosforados são relativamente instáveis e não apresentam o mesmo problema de poluição do ambiente e persistência residual nos alimentos, águas e organismos.

Os tempos de meias-vidas para alguns inseticidas organofosforados em vegetais é dado na Tab. 2.

TABELA 2 - VALORES DE MEIAS-VIDAS EM VEGETAIS PARA RESÍDUOS DE MALATION E PARATION

Malation		Paration	
Vegetal	meia-vida(dias)	Vegetal	meia-vida (dias)
Maçã	2-3	Alfafa	2
Alface	3-4	Maçã	3-6
Cebola	1-2	Folhas de maçã	1-3
Frutas cítricas	17-32	Frutas cítricas	61-78
Pêssego	4-6	Alface	1-3
Trigo estocado	150-190	Pêra	2
		Tomate	3-7
		Pêssego	3-7

Fonte: GUNTHER & JEPPSON (1960) In: MATSUMURA (1975)

Dados sobre persistência dos organofosforados em solo revelam que para o malation e o paration o tempo necessário para o desaparecimento de 75-100% da quantidade original é de uma semana, enquanto para o diazinom é de 12 semanas (MATSUMURA, 1975).

Os organofosforados podem ser biologicamente transformados por microrganismos do solo e a reação mais comum parece ser a de hidrólise mediada por esterases. A oxidação, importante nos animais superiores, é muito menos frequentemente observada, provavelmente pela falta de sistemas de função mista oxidase nos microrganismos. É difícil, entretanto, distinguir a hidrólise enzimática daquela produzida por causas físicas como pH e das resultantes de reações catalíticas para os compostos mais lábeis (MATSUMURA, 1975). Os produtos desta hidrólise são solúveis em água. Como exemplo de hidrólise pode-se citar: a do malation pelo Trichoderma viride; a do diclorvos, diazinom, paration e DFP pela Pseudomonas melophthora; a do triclorfom pelo Aspergillus niger e Penicillium notatum; a do fenitrotiom pelo Bacillus subtilis (MATSUMURA, 1975).

Os inseticidas organofosforados, de acordo com o seu grau de toxicidade, são classificados em 3 categorias (Tab. 3).

TABELA 3 - PRINCIPAIS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS SE GUNDO SUA TOXICIDADE

Toxicidade	Inseticida
Altamente tóxicos (DL <sub>50</sub> , via oral, rato, entre 1-50 mg/Kg)	Demeton (Systox) EPN Guthion (Azinphosmetil) Paratiom (Lirotion, E <sub>605</sub> , Paratox, Parasyl, Polyxane, Asepticon...) Metil paratiom (Fosferm, Polyxane...) OMPA - Schradal Fosdrim - Mevinfos TEPP (Grisol...) Tritiom - Carbofenotical Coral - Coumafos Delnav - Dioxation Di-Syston Forate - Timet Protoate (Fac 20, Fosticon...) Chlorfenvinfos (Birlane) Fosfamidon (Dimecron)
Moderadamente tóxicos (DL <sub>50</sub> , via oral, rato, entre 50-500 mg/Kg)	Diazinon (Basudine, Diazon...) DDVP - dichlorvos (Kill-Down...) Etion - dietion Fention (Lebaycid, Tiguvon...) Fenitrotion Dimetoato (Rogor, Tigor)
Pouco tóxicos (DL <sub>50</sub> , via oral, rato, > 500 mg/Kg)	Clortion Triclorfen (Dipterex) Malation (Malatex, Sumitox, Malafit...) Ronnel Bromofos (Nexion...)

Fonte: LAUWERYS. (1972)

Deve-se fazer algumas restrições a tal classificação e não se pode aceitá-la globalmente. Por exemplo, inseticidas classificados como possuidores de baixa toxicidade se usados em concentrações elevadas (UBV) podem ocasionar grande número de intoxicações.

Na Tab. 4 são apresentadas informações sobre a toxicidade de diferentes inseticidas organofosforados.

TABELA 4 - TOXICIDADE DE INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Inseticida	DL <sub>50</sub> * em ratos machos (mg/Kg)		Nível* de ausência* de efeito (mg/Kg/dia)	IDA** (mg/Kg)
	Oral	Cutânea		
TEPP	1,1	2,4	-	-
Mevinfos	6,1	4,7	-	-
Disulfoton	6,8	15	-	-
Azinfos Metil	13	220	Rato-0,125 Cão -0,125	0,0025
Paration	13	21	Rato-0,05 Homem-0,05	0,005
Metil paration	14	67	-	-
Clorfenvinfos	15	31	Rato-0,05 Cão -0,05	0,002
Diclorvos	80	107	Rato-0,5 Cão- 0,37 Homem-0,033	0,004
Diazinon	108	200	Rato-0,1 Macaco-0,05 Cão-0,02 Homem-0,02	0,002
Dimetoato	215	260	Rato-0,4	0,02
Triclorfon	630	>2 000	Rato-2,5 Cão-1,25	0,01
Clorotion	880	1 500-4 500		
Malation	1 375	>4 444	Rato-0,5 Homem-0,2	0,02
Ronnel	1 250	>5 000	Rato-0,5 Cão-1,0	0,01
Abate	8 000	>4 000		

Fonte: MURPHY (1980)

\* DL<sub>50</sub> - Dose Letal para 50% dos animais

\*Taxa máxima de ingestão (normalmente estudos de 3 meses a 2 anos com administração através da alimentação) que foi testada e não produziu efeitos toxicológicos significantes (como os relacionados nas monografias e laboradas conjuntamente pela FAO-WHO).

\*\*Ingestão diária aceitável: a ingestão diária de uma substância química, durante toda a vida, que parece não produzir efeitos nocivos no homem.

A Tab. 5 apresenta dados de toxicidade a curto prazo de alguns organofosforados para animais de vida livre.

TABELA 5 - VALORES DE DL<sub>50</sub> (mg/kg)\*, POR VIA ORAL, DE ALGUNS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS PARA ANIMAIS DE VIDA LIVRE

Animal	INSETICIDA		
	Abate <sup>R</sup>	Dursban <sup>R</sup>	Paration
Pato selvagem ♀	80-100	75,6	1,90
Faisão ♀	21,5	17,7	12,4
Coturnix ♂	84,1	17	5,95 (♀)
Pombos ♂ + ♀	50,1	26,9	2,52
Garças Azuis	-	25-50	-
Rã ♂ + ♀	2.000	400	-
Pardal ♀	35,4	21,0 (♂)	3,36
Ganso Canadense ♂+♀	-	80	-
Perdiz	-	-	16 (♂)
			22-44
Truta Arco-Íris	1,5	0,05	2
Bluegill	-	-	0,047
Camarão	-	-	0,011

Fonte: TUCKER & CRABTREE (1970)

\* DL<sub>50</sub> - dose letal para 50% dos animais

Na Tab. 6 são apresentadas informações sobre intoxicações humanas por inseticidas organofosforados acontecidas no Brasil entre os anos de 1967 e 1979.

TABELA 6 - INTOXICAÇÕES POR INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS NO BRASIL (1967 a 1979)

Ano	Local	Causa	Praguicida	Mortes	Doentes
1967-70	Estado de São Paulo	Plantação de algodão	Principalmente Paration	103	329
1972-73	Rio Verde e S. Helena, GO	Plantação de algodão	Principalmente Paration	Praticamente toda a população com sintomas	com
1974	R. Grande do Sul	Culturas de soja	Paration e Endrin	6	427
1975	R. Grande do Sul	Culturas de soja	Paration e Endrin	10	500
	Rio de Janeiro, RJ	Aplic. contra mosquitos (no lar)	Diclorvos	3	5
	Goiânia, GO	Aplic. contra piolhos	Paration	3	5
	Icó, CE	Farinha de trigo contaminada (transporte de caminhão)	Carbofenotion (trithion)	0	418
	Cascavel, CE	Água contaminada	Inseticida Organofosforado	6	200
1976	sem dados disponíveis				
1977	Minas Gerais (várias cidades)	Diversas culturas	Inseticidas fosforados e clorados	35	700
	Rio Grande do Sul (várias cidades)	cultura de soja	Inseticidas fosforados e clorados	5	?
	São Paulo e Mato Grosso (várias cidades)	Aplicação aérea (soja e algodão)	Inseticidas Organofosforados	11 (pilotos agrícolas)	33
1978	São Paulo e Mato Grosso (várias cidades)	Aplicação aérea (soja e algodão)	Inseticidas Organofosforados	1 (pilotos agrícolas)	4
	Neves, MG	Contaminação de alimentos	Inseticidas Organofosforados	6	9
	Ituverava, SP	Cultura de algodão (aplicação aérea)	Monocrotofós	1	?
	Paraná (várias cidades)	Culturas de soja e de algodão	Inseticidas Organofosforados	3	750
	Carazinho, RS	Cultura de soja	Inseticidas Organofosforados	-	20
1979 (1º semestre)	São Paulo, SP	Arroz contaminado	Paration	1	?
	Marechal Rondon, PR	Aplicação aérea em soja (contaminação de escolares)	Inseticidas fosforados e clorados	-	muitos escolares
TOTAL				194	>3.400

Fonte: ALMEIDA et alii., (1980)

#### 4. AZINFÓS ETIL

##### 4.1. GENERALIDADES

Azinfós etil é o nome comum do inseticida desenvolvido por W. Lorenz, introduzido, em 1953, pela Bayer sob números de código "Bayer 16259" e "R 1513" e comercializado pelo nome de Gusathion A. Trata-se de um inseticida não sistêmico e de um acaricida com boas propriedades ovicidas e de longa persistência (MARTIN & WORTHING, 1977).

É um praguicida que age por contato, ingestão, fumigação e profundidade. Possui um espectro de ação extraordinariamente amplo, atuando contra numerosas pragas mastigadoras como lagartos, gorgulhos e suas larvas, bem como contra pragas chupadoras como pulgões, ácaros, cochonilhas e muitas outras. Apresenta um bom efeito inicial e longa duração de ação. Distingue-se por sua boa fitocompatibilidade, sendo utilizado, entre outras, em culturas de algodão, batatas, cereais, hortaliças, café, arroz, tabaco e citrus (BAYER, 1969; MARICONI, 1977).

##### 4.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS (BAYER, 1969; FARM CHEMICAL HANDBOOK, 1982; MARTIN & WORTHING, 1977)

Nome químico: O,O-dietil-S-(4-oxo-3H-1,2,3-benzotriazina-3-il)metil ditiofosfato

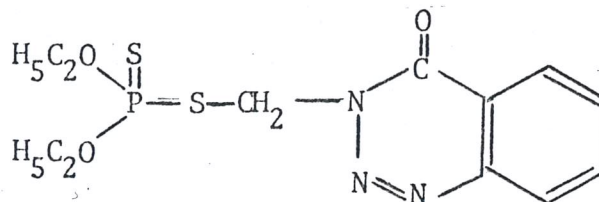
Nome comum : azinfós etil

Nome de registro: Gusathion A<sup>R</sup>, Ethyl Guthion<sup>R</sup>

Aspecto : a substância pura é sólida e forma cristais aciculares e incolores

Fórmula bruta:  $C_{12}H_{16}N_3O_3PS_2$

Fórmula estrutural:



Peso Molecular: 345

Densidade : 1,284

Ponto de fusão: 53°C

Ponto de ebulição: 147°C a 0,01 mm de Hg  
111°C a 0,001 mm de Hg

Pressão de vapor : 6,3 X 10<sup>-8</sup> mm de Hg a 10°C  
2,2 X 10<sup>-7</sup> mm de Hg a 20°C  
7 X 10<sup>-7</sup> mm de Hg a 30°C  
2,1 X 10<sup>-6</sup> mm de Hg a 40°C

Volatilidade : 0,0012 mg/m<sup>3</sup> a 10°C  
0,0042 mg/m<sup>3</sup> a 20°C  
0,0128 mg/m<sup>3</sup> a 30°C  
0,0372 mg/m<sup>3</sup> a 40°C

Índice de refração n<sub>D</sub><sup>53</sup> : 1,592

Solubilidade : praticamente insolúvel na água; solúvel na maioria dos solventes orgânicos exceto petróleo leve e hidrocarbonetos alifáticos

Estabilidade : é termo estável; é rapidamente hidrolizado por álcalis

Formulações : são apresentadas como emulsões concentradas a 25% ou a 40%; como pós molháveis a 25%, a 33,3% ou a 40%; e ULV 500.

#### 4.3. TOXICIDADE A ORGANISMOS AQUÁTICOS

Em geral a toxicidade de um praguicida é bem estudada em relação às pragas que visa combater, embora seja de grande importância verificar seus efeitos em outros organismos também sujeitos à sua ação. Por este motivo, MULLA et alii.(1963), verificaram o efeito de 29 inseticidas, entre eles o Ethyl Guthion<sup>R</sup>, (formulação comercial de azinfós etil), no peixe Gambusia affinis, considerado um dos mais importantes predadores de estágios larvais de mosquitos. A proteção do G. affinis contra os efeitos tóxicos de larvicidas de mosquitos e de outros inseticidas é não só desejável, mas necessária para a aplicação de uma tecnologia bem balanceada no controle de mosquitos.

Enquanto alguns produtos testados nas doses utilizadas como larvicidas, e mesmo em doses mais elevadas, foram praticamente inócuos ao G. affinis, o Ethyl Guthion foi altamente tóxico, causando 100% de mortalidade dos peixes depois de 10 dias da aplicação de 0,8 lb(362g) de ingrediente ativo/acre, 12% após 17 dias e 6% após 20 dias. Na dose máxima utilizada como larvicida de mosquito, 0,21 lb(90g) de ingrediente ativo / acre, ocorreu 100% de mortalidade até 3 dias após o tratamento, e 12% e 2% depois de 7 e 10 dias do tratamento, respectivamente.

Observações preliminares realizadas por estes autores mostraram que os produtos e as doses utilizadas que não foram tóxicas a esta espécie de peixe não causaram também danos severos a outros organismos do ecossistema aquático: larvas e adultos de coleópteros e ninfas de efemerópteros e odonatos.

MULLA et alii., 1963 e 1967 (In: ANDERSON, 1974), verificaram ainda que os análogos etílicos, inclusive do Guthion, são cerca de três a quatro vezes mais

tóxicos ao G. affinis e à carpa do que os análogos metílicos.

Ainda com relação à toxicidade do Ethyl Guthion para peixes foi verificado que na exposição por curto prazo ao produto, a  $CL_{50}$ , 96 h (concentração letal para 50% dos animais) está na faixa de 0,01 a 0,1 ppm de substância ativa para Lebistes reticulatus e menos do que 0,1 ppm para Carassius auratus (BAYER, 1969). GIBSON, 1967 (In: BAYER, 1969) registrou mortalidade de peixes causada por Gusathion lançado no efluente de uma estação de tratamento de esgotos. O único dado encontrado sobre toxicidade do Ethyl Guthion A para microcrustáceos foi o de COPE, 1966, (In: WARE & ROAN, 1970), que verificou que a  $CL_{50}$  48hs, de azinófos etil para Daphnia pulex é de 3ppm. Outro grupo de organismos que habita frequentemente as mesmas áreas utilizadas para reprodução de mosquitos é o dos anuros. Em algumas áreas a proteção e a preservação destes organismos se fazem necessárias do ponto de vista de valores de conservação da vida selvagem. Ao que tudo indica, sapos e rãs, não parecem exercer uma função preponderante no controle da população de mosquitos. Em outras regiões a presença de anuros chega a ser indesejável pelo barulho que fazem à noite e por se alimentarem de organismos importantes na cadeia alimentar. Em Porto Rico, há suspeitas de que o Bufo marinus (L.) e a Rana catesbeiana sejam hospedeiros intermediários de trematóides da bilharziase HOFFMAN & JANER, 1941 (In: MULLA et alii., 1963).

Foram estudados por MULLA et alii., 1963, os girinos das seguintes espécies: Bufo boreas, Scaphiopus hammondi e Rana catesbeiana. Os autores verificaram que o Ethyl Guthion nas doses de 0,21lb(90g) e 0,81lb (360g) (ingrediente ativo/acre) não foi tóxico a estas espécies. Tal resultado provavelmente se deva ao fa

to de que a integridade funcional dos nervos do sa  
po persiste mesmo a níveis excessivamente baixos de  
colinesterase (CRESCITELLI et alii., 1946 In: MUL-  
LA, 1963), tornando-os resistentes a inibidores da  
acetilcolinesterase (WILBER, 1954 In: MULLA et  
alii., 1963).

## 5. FENTION

### 5.1. GENERALIDADES

Foi sintetizado por SHRADER e lançado no mercado em 1960 o tiofosfato de 0,0-dimetil-0-3-metil-4-metil mercapto fenila (NIESSSEN et alii., 1962) com o nome comum de fention (MARTIN & WORTHING, 1977), produto que foi considerado por PATTERSON & VON-WINDEGUTH, 1964, como um dos mais promissores agentes larvicidas.

Sob diversas formas de uso, o fention é comercializado em formulações com diferentes denominações, tais como: Baycid, Baytex, Entex, Lebaycid, Mercaptophos, Queletox, Figuron e sob os códigos da BAYER nº 29493 e nº S 1752 (MARTIN & WORTHING, 1977; OMS, 1974; OMS, 1976). O fention é um inseticida de largo espectro de atividade, possuindo bom efeito inicial e ação de persistência. Atua como agente tóxico gás-trico e de contato.

### 5.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS (BAYER 1970; FARM CHEMICALS HANDBOOK, 1982; OMS, 1974; OMS, 1976)

Nome químico : (a) tiofosfato de 0,0-dimetil e de 0-(metil-3-metiltio-4)fenil  
(b) tiofosfato de di-0-metil e de 0-(tiometil-4-m-tolil)

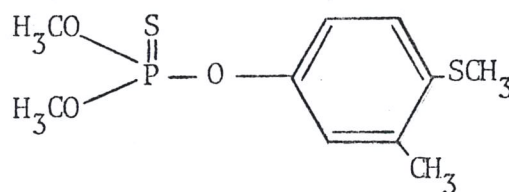
Nome comum : Fention

Nome de registro: Baycid<sup>R</sup>, Baytex<sup>R</sup>, Entex<sup>R</sup>,  
Lebaycid<sup>R</sup>, Mercaptophos<sup>R</sup>,  
Queletox<sup>R</sup>, Tiguvon<sup>R</sup>

Aspecto : substância pura - líquido incolor  
 produto técnico - líquido viscoso a  
 castanhado, com leve odor de alho

Fórmula bruta :  $C_{10}H_{15}PO_3S_2$

Fórmula Estrutural:



Densidade : 1,25 à 20°C

Ponto de Ebulição : 87°C à 0,01 mm de Hg

Pressão de vapor : é muito baixa e a substância é pouco volátil

Volatilidade : 0,46 mg/m<sup>3</sup> à 20°C  
 1,18 mg/m<sup>3</sup> à 30°C  
 2,85 mg/m<sup>3</sup> à 40°C

Solubilidade : facilmente solúvel na maioria dos solventes orgânicos e óleos glicéricos. Limitadamente solúvel em éter de petróleo. Praticamente insolúvel na água.

Estabilidade : é estável acima de 160°C. É resistente à luz e à hidrólise alcalina

O produto técnico apresenta:

95 a 98% de ingrediente ativo

<0,5% de hidroxí-5-metilmercapto-2-tolueno

0,5-1,0% de tiofosfato de 0,5-dimetil e de 0-(metilmercapto-4-metil-3-fenil)

<0,5% ditiopirofosfato de 0,0,0,0-tetrametil

5-7% tiofosfato de 0,0-dimetil e de 0,(bis-metilmercapto-4-metilmercapto-2-tolueno)

<0,5% tiofosfato de 0,0,0-trimetil

≤0,15% de água (MARTIN & WORTHING, 1977).

O Lebaycid<sup>R</sup>, formulação comercial do fention, contém 50% de ingrediente ativo.

### 5.3. USOS

O fention é utilizado contra insetos devastadores de grandes culturas (frutíferas, viticultura, oleicultura, cultura de algodão) tais como: moscas, mosquitos, tripses, cochonilhas, percevejos de plantas, lagartas, pulgões etc. Na descrição de MARICONI, 1977, é um dos melhores produtos para combater as moscas das frutas, em laranjas, pêssegos, maçãs etc., não havendo necessidade de se colocar atrativo à calda.

Em programas de saúde pública é utilizado principalmente como larvicida no controle de mosquitos nocivos.

Na medicina veterinária, contra endo e ectoparasitas de animais domésticos e de criação, o fention é empregado em formulações nas seguintes doses:

- . concentrado emulsionável a 25%
- . solução de 2 ou 3% (verter sobre o animal)
- . pó seco a 0,25-5% (uso experimental)
- . solução a 0,5-1% em óleo (raspadeira)

- . pré-mistura miscível em água à 10% com os alimentos (uso experimental)
- . solução injetável
- . 0,32% em pedaços de rapadura (uso experimen-tal).

Estes usos foram homologados nos seguintes paí-  
ses: Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Es-  
panha, Estados Unidos, Grã-Bretanha, Irlanda, I  
tália, Iugoslávia, Nova Zelândia, Suíça (OMS ,  
1974).

O fention pode ser empregado em misturas com ou  
tros inseticidas e com fungicidas. Por exemplo,  
a mistura de Baytex<sup>R</sup> com Baygon<sup>R</sup> como agente lar-  
vicida (STEVENS & STROUD, 1966, 1967).

No mercado o fention é comercializado sob a for  
ma de pós para polvilhamento (3% de fention) ,  
pós molháveis para pulverização (25% de fention  
-dose empregada 0,05 a 0,1% de substância ati-  
va) e concentrados emulsionáveis (50% de fenti-  
on -dose empregada 0,05 a 0,1% de substância a  
tiva).

Para exemplificar o uso destas formulações, a a  
plicação de Baytex<sup>R</sup> granulado a 1% provou ser mui-  
to eficiente contra larvas de Chironomidae (PAT-  
TERSON & VON WINDEGUTH, 1964). STEVENS et alii.,  
1966, verificaram que o Baytex<sup>R</sup> tem sido usado  
em pulverização para o controle de mosquitos a  
dultos e larvas na taxa de 1,6 a 0,8 libras de  
ingrediente ativo /acre, respectivamente.

De acordo o FARM CHEMICAL HANDBOOK, 1982, utili-  
za-se as seguintes formulações:

Baytex<sup>R</sup> : efetivo no controle de mosquitos e  
moscas, como também no controle de  
pragas em plantas ornamentais, atra-  
vés de pulverização

- Lebaycid<sup>R</sup> : para controle de percevejos de cereais e excelente contra moscas de frutas
- Queletox<sup>R</sup> : formulação especial para controle de pássaros
- Tiguvon<sup>R</sup> : para controle de bichos do gado, moscas e piolhos

#### 5.4. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

A contaminação do meio ambiente com este produto se dá através de aplicações na agricultura, silvicultura e ambiente aquático. O lançamento de despejos industriais, bem como a lavagem de equipamentos utilizados em operações de campo e transporte, contribuem para sua dispersão no ambiente, seja terrestre ou aquático.

NIESSEN et alii., 1962, utilizando o princípio ativo marcado com <sup>32</sup>P, detectaram, quatro produtos de degradação do fention em Phaseolus vulgaris (feijão).

Estudos realizados por (BRADY et alii., 1961. In: ORIS, 1974) verificaram que o fention é rapidamente transformado em metabólitos organofosforados, que são fortemente anticolinesterásicos, em plantas e animais. Estes não ficam retidos nos tecidos sendo eliminados pelas fezes e urina. GLOGOWSKI et alii., 1974, em trabalhos experimentais, observaram que a desintegração do fention em frutas ocorre em 35 dias após a aplicação.

No solo o tempo médio de decomposição do fention e seus metabólitos varia de 14 a 40 dias (OMS, 1974).

Não foram encontrados dados sobre a degradabilidade do fention no ambiente aquático.

### 5.5. TOXICIDADE PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

HAZELTINE, 1963, relatou uma mortandade de milhares de lagostins (crustáceos) num lago da Califórnia que havia sido tratado 6 dias antes com Baytex<sup>R</sup> numa concentração calculada em 8 ppb. Em outra região da Califórnia foram encontrados alguns pássaros mortos e outros moribundos (Egretta thula, Casmerodius albus, Ardea herodias). ZINKL et alii. 1981, constataram que 2 dias antes, nessa região, havia sido aplicado 0,11 Kg de fention/acre no controle de mosquitos. Nas águas se detectou 16 µg/L de fention e no conteúdo estomacal dos pássaros 93 mg/Kg (93 ppm). Análises laboratoriais sugeriram que os pássaros foram intoxicados pela ação de inibição da colinesterase, pois a DL<sub>50</sub> para o ganso canadense é de 5,9 mg/kg (TUCKER & CRABTREE, 1970 In: ZINKL et alii., 1981).

Acontecimentos deste tipo põem em evidência a necessidade de que se conheça a toxicidade do produto para os organismos que não se pretende controlar ou eliminar, mas que estarão sujeitos aos seus efeitos, direta ou indiretamente.

A literatura contém poucas informações quanto aos efeitos agudo e crônico do fention para organismos aquáticos, principalmente no que se refere a peixes e algas. No entanto este produto foi exclusivamente testado com larvas de mosquitos que se desenvolvem em água.

PATTERSON & VON WINDEGUTH, 1964a aplicaram Baytex<sup>R</sup> (0,2 libras/acre em formulação granulada a 1%) em águas a 3-pés (0,91m) de profundidade e verificaram que esta concentração exerce um excelente controle sobre as larvas de mosquito durante 2 meses.

Esta formulação não causou efeito tóxico (no tável) em copépodos, ostrácodas, anelídeos, hidra, moluscos e no peixe Gambusia affinis; não afetou o pH da água e não influenciou na diversidade ou produtividade algal, contudo foi muito tóxica para cladóceros. Estes mesmos autores, em trabalho posterior (1964b) de monstraram que a aplicação de Baytex<sup>R</sup> granulado a 1%, às taxas de 0,2 (90g) e 0,27(122g)lb/acre, mostrou ótima atividade larvicida (G. paripis) durante 6 semanas após a aplicação em época de verão e em águas com 30 pés (9m) de profundidade. Estas dosagens resultaram em concentrações entre 4-5 ppb de Baytex<sup>R</sup> a uma profundidade de 20 pés (6,0 m).

BUTTER, 1963 (In: PATTERSON & VON WINDEGUTH, 1964b) reportou um decréscimo de 7,2% na produtividade de comunidades naturais do fitoplâncton durante 4 dias de exposição a uma concentração de 1 ppm de Baytex<sup>R</sup>.

Em experimentos de campo, em pequenas lagoas (2,2 a 9,6 m<sup>2</sup> em área, com 6 a 60 cm de profundidade), FILIMONOVA, 1972, concluiu que a aplicação de Baytex<sup>R</sup> em concentrações de 0,1 e 0,01% causavam morte de grande parte da população de Daphnia 2 ou 3 horas após o tratamento. Nenhuma Daphnia foi observada 24 horas após aplicações nas concentrações de 0,01 e 0,001%.

Nos tratamentos com 0,01% de Baytex<sup>R</sup> a população de Daphnia reapareceu somente depois de uma semana e, em abundância, após um mês da aplicação. A concentração de 0,0001% foi tóxica para 60% da população de Daphnia num período de 24 horas. O autor verificou que o Baytex<sup>R</sup>, em diferentes estações do ano, é mais eficaz em águas com temperaturas mais elevadas.

JOHNSON, 1978, observou que o fention nas concentrações de 1, 5 e 10 ppb por 24 horas e 5 ppb por 48 horas não interferiu significativamente na tolerância de Gambusia affinis affinis às alterações térmicas.

JAUCH, 1979, reportou que 1,7 mg/L de Lebaycid<sup>R</sup> causa ligeira hiperplasia e separação do epitélio respiratório, telangiectasia lamelar e trombose no peixe Herotilapia multispinosa. Na concentração 1,1 mg/L nenhum dano foi observado. A 2,8 mg/L as lesões foram mais sérias pois 19% dos peixes morreram. Após 96 horas de exposição 16,4% das lamelas secundárias apresentavam trombose sendo que a maioria demonstrava hiperplasia epitelial.

Recolocados em água limpa os peixes sobreviveram, o epitélio lamelar foi regenerado após 28 dias, e a trombose quase desapareceu após 2 dias.

A Tilapia leucosticta foi mais resistente a estes tratamentos do que H. multispinosa. Nenhuma lesão foi observada quando os peixes foram testados com concentrações inferiores a 5,5 mg/L. Acima deste nível, mas até 8,3 mg/L, num período de 24 horas, foi notado somente um inchaço do epitélio lamelar. Após 96 horas de exposição a esta concentração todas as lamelas secundárias ficaram fundidas devido a uma hiperplasia severa do epitélio das guelras. Em experimentos com esta mesma espécie KLING, 1981, percebeu que o inseticida Lebaycid<sup>R</sup> não somente causa danos na desova de Tilapia como também provoca a reabsorção dos ovos maduros no ovário. Fêmeas expostas ao Lebaycid<sup>R</sup> são incapazes de desovar pelo menos num período de 9 semanas, tempo este suficiente para que as fêmeas do grupo controle desovassem.

BLUZAT & SEUGÉ, 1979, verificaram que a sensibilidade do crustáceo Gammarus pulex é semelhante à sensibilidade da larva do efemeróptero Cloeon. O gastropódo Lymnea stagnalis é cerca de 500 vezes menos sensível.

Dentre os produtos testados: fention, carbaril, e lindano, o primeiro mostrou-se mais tóxico às larvas de insetos.

SEUGÉ & BLUZAT, 1980, estudaram o efeito da exposição por longo prazo ao fention sobre o desenvolvimento de Lymnea stagnalis. Os organismos foram expostos ao produto durante 14 meses, em várias concentrações, sendo que na de 4 ppm houve interferência no crescimento da cauda, diminuição do número de desovas e uma mortalidade precoce dos organismos. Este trabalho foi realizado renovando-se as soluções tóxicas a cada semana. De acordo com os autores é difícil interpretar os efeitos da intoxicação a longo prazo pelo fention, pois, como regra geral, os organofosforados tem uma vida curta nos meios naturais, e nos sistemas biológicos são rapidamente degradados em produtos que apresentam efeito inseticida e depois em produtos não tóxicos.

Quanto aos efeitos do produto de degradação do fention sobre organismos aquáticos SEUGÉ & BLUZAT, 1979, concluíram que a toxicidade de uma amostra de fention degradado é cerca de 1,5 vezes superior à da amostra original. Conforme os autores, os resultados levam a pensar que quaisquer que sejam as condições de degradação do fention, no ar ou em solução aquosa, os produtos formados se caracterizam por uma toxicidade superior àquela do produto puro.

Dentre os praguicidas testados por HERBERT & PERKINS, 1973, (3 clorados e 2 fosforados) com

Aedes albopictus, o fention foi o mais tóxico ( $CI_{50}$ , 24 horas, 0,006 ppm em 1969 e 0,005 ppm em 1971). Estes autores concluíram que as larvas foram mais resistentes ao DDT e permaneceram susceptíveis ao fention nestes dois anos. SUTHERLAND, 1971, chegou a igual conclusão trabalhando com organismos pertencentes ao mesmo gênero. No entanto, FOX, 1977, em experimentos laboratoriais, verificou desenvolvimento de resistência ao fention no Aedes aegypti durante 9 gerações, trabalhando com concentração de 0,05 ppm.

ALI & MULLA, 1980, demonstraram que as populações de larvas de mosquitos (Cricotopus sp e Dicrotendipes californicus) de uma dada região da Califórnia foram mais sensíveis que as larvas das mesmas espécies de outra região ao fention. Neste trabalho, mostrou-se também que os piretróides foram mais eficazes que os organofosforados no combate às larvas de mosquitos. A mesma conclusão fora apresentada em trabalho semelhante realizado por KLINE et alii., 1981, os quais testaram vários grupos de praguicidas com fêmeas adultas do mosquito Culicoides mississippiensis.

Resultados dos testes de toxicidade a curto prazo do fention para larvas de mosquitos de quarto estágio, apresentados por RETTICH, 1977, variaram entre 0,0005 e 0,0057 ppm.

Como conclusão pode-se dizer que a aplicação do fention no ambiente aquático deve ser feita com extremo cuidado, pois quando utilizado na erradicação de mosquitos o fention pode eliminar outras espécies.

Altas concentrações de substância ativa podem desencadear vários problemas num curto período de tempo. Por exemplo, se o risco é baixo para moluscos é muito alto para crustáceos, etc.

Há uma grande dificuldade, em geral, na interpretação dos trabalhos publicados sobre toxicidade de praguicida para organismos aquáticos motivada pelo fato de a maioria dos autores não especificarem adequadamente sob que forma o agente tóxico é testado, isto é, se como princípio ativo puro, como produto técnico ou como formulação.

Na Tab. 7. é apresentada uma extensa relação de trabalhos que estudaram a toxicidade a curto prazo do fention para organismos aquáticos e os resultados encontrados.

TABELA 7 - TOXICIDADE A CURTO PRAZO DO FENTION PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

ORGANISMO	Espécie	Estágio Larval	Período teste (hs)	CL <sub>50</sub> (ppm)	CL <sub>90</sub> (ppm)	Resultado expresso em	Fonte
	<u>Aedes aegypti</u>	4♀	24	0,004	0,006	Fention	Fox (1977)
	"	"	"	0,008	0,012	"	"
	"	"	"	0,013	0,023	"	"
	"	"	"	0,15	0,40	"	"
	<u>Aedes albopictus</u>	3♀ e 4♀	"	0,006 (em 1969)	0,011 (em 1969)	"	Stasiak et alii, 1970 In: Herbert & PERKINS (1973)
	"	3♀ e 4♀	"	0,005 (em 1970)	0,010 (em 1970)	"	Herbert & Perkins (1973)
	<u>Aedes cantans</u>	4♀	"	0,0027	0,0043	"	Rettich (1977)
	<u>Aedes vexans</u>	4♀	"	0,0041	0,0089	"	"
	<u>Aedes excrucians</u>	"	"	0,0032	0,0049	"	"
	<u>Aedes communis</u>	"	"	0,0035	0,0058	"	"
	<u>Aedes sticticus</u>	"	"	0,0005	0,0007	"	"
	<u>Culex pipiens pipiens</u>	"	"	0,0042	0,006	"	"
	<u>Aedes pinctior</u>	"	"	0,0057	0,0078	"	"
	<u>Culex pipiens molestus</u>	"	"	0,0038	0,0059	"	"
	<u>Culiseta annulata</u>	"	"	0,0050	0,0073	"	"
	<u>Culicoides missis-</u> <u>syriensis</u>	fêmeas adultas	"	0,029	0,359	"	Kline et alii. (1981)
	<u>Chironomus utahensis</u>	4♀	"	0,28	1,16	"	Ali & Milla (1977)
	<u>Cricotopus spp</u>	"	"	0,016	0,034	"	"
	<u>Procladius spp</u>	"	"	0,006	0,014	"	"
	<u>Chironomus decorus</u>	"	"	0,12	0,38	"	Ali (1981)
	<u>Chironomus crassican-</u> <u>dotus</u>	"	"	0,16	0,48	"	"
	<u>Glyptotendipes paripes</u>	"	"	0,011	0,052	"	"
	<u>Coelidichironomus holo-</u> <u>prasinus</u>	"	"	0,14	0,42	"	"
	<u>Tanytarsus spp</u>	"	"	0,021	0,05	"	"

INSETOS

continuação da Tab. 7

ORGANISMO	Espécie	Estado Larval	Período teste (hs)	CL <sub>50</sub> (ppm)	CL <sub>90</sub> (ppm)	Resultado expresso em	Fonte
	<i>Cricotopus</i> spp	"	"	0,13	0,54	"	Ali & Mulla (1980)
	"	"	"	0,013	0,048	"	"
	<i>Chironomus decorus</i>	"	"	1,90	4,72	"	"
	<i>Microtendipes californicus</i>	"	"	0,031	0,11	"	"
	"	"	"	0,11	0,39	"	"
	Larvas aquáticas de insetos	"	"	0,001 a 0,006	-	"	Sanders & Cope (1968) In: Bluzat & Seugé (1979)
	<i>Chaoborus</i> (larvas)	-	96	0,00378	-	Fention 9%	Bluzat, et alii. (1976)
	<i>Chaoborus</i> (larvas)	-	"	0,012	-	"	Bluzat & Seugé (1979)
	<i>Closoch</i> (larvas)	-	"	0,00298	-	"	Bluzat et alii. (1976)
	"	3º e 4º	48	0,0093 e 0,0126	-	"	Seugé & Bluzat (1978)
	"	3º e 4º	72	0,0061 e 0,007	-	"	"
	"	3º e 4º	96	0,003 e 0,0056	-	"	"
	"	"	48	0,012	-	"	"
	<i>Gammarus pulex</i>	-	48	0,014	-	"	Bluzat & Seugé (1979)
	"	-	"	0,00977	-	"	Bluzat et alii. (1976)
	<i>Cyclops spartinus</i>	-	96	>5,0	-	Fention	Hurlbert (1975)
	Cópoda e ostrácodea	-	"	0,5	-	"	Muirhead & Thomson (1971) In: Bluzat & Seugé (1979)
	Parúzia	-	"	0,00065	-	"	"
	<i>Palaeonete</i>	-	"	0,01	-	"	"
	<i>Hyalella</i>	-	"	0,01	-	"	"
	<i>Lymnea palustris</i>	-	96	2,47	-	Fention 9%	Bluzat et alii. (1976)
	<i>Lymnea stagnalis</i>	-	"	6,4	-	"	Bluzat & Seugé (1979)
	<i>Oreias latipes</i>	-	48	2,5	-	Fention	Nishidori & Hashimoto In: BAYER (1970)
	<i>Cyprinus auratus</i>	-	48	1,9	-	"	"
	<i>Cyprinus carpio</i>	-	48	2,0	-	"	BAYER (1970)
	<i>Lebistes reticulatus</i>	-	48	1 - 10	-	"	Schrader, 1963 In: BAEYR (1970)
	<i>Tilapia</i> sp	-	48	1 - 5	-	"	Webbe, 1961 In: BAYER (1970)

## CRUSTÁCEOS

## GASTRÓPOLOS

## PEIXES

## 6. METAMIDOFÓS

### 6.1. GENERALIDADES

O inseticida e acaricida metamidofós é um composto produzido pela isomerização do 0,0-dimetil fosforoamidotioato, caracterizando-se pela ação inibitória indireta sobre as colinesterases da mesma forma que os fosforotionatos, distinguindo-se dos demais praguicidas organofosforados que reagem diretamente na inibição enzimática.

O metamidofós foi introduzido em 1969 pela CHEVRON CHEMICAL CO. rotulado como Monitor<sup>R</sup>, e pela BAYER LEVERKUSEN com a marca Taron<sup>R</sup>. No Brasil o produto comercializado como Taron<sup>R</sup> é registrado no DIPROF/SDSV-MA sob nº 033578.

Convém ressaltar que o composto metamidofós pode apresentar-se sob a forma de metabólito ou impureza do inseticida organofosforado acefato, embora a conversão normalmente ocorra em baixas porcentagens tanto em organismos vivos como na água (BULL, 1979; BYSTRICKY et alii., 1981; FITZPATRICK & BOGAN, 1980; GEEN et alii., 1981; SZETO et alii., 1979).

### 6.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS (BAYER, 1979; PESTICIDE MANUAL, 1977)

Nome químico : 0,S-dimetil fosforoamidotioato ou 0,S-dimetil amidotiofosfato

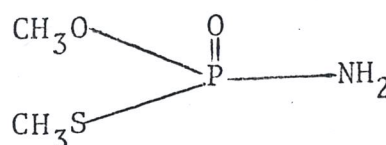
Nome comum: Metamidofós

Nome de registro : Monitor<sup>R</sup>, Taron<sup>R</sup>

Aspecto : substância pura - cristais incolores,  
produto técnico - massa cris-  
talina incolor levemente amarelada

Fórmula bruta:  $C_2H_8NO_2PS$

Fórmula estrutural:



Peso molecular: 141,1

Ponto de fusão: 46,1°C

Ponto de ebulição: não destilável

Pressão de vapor:  $3 \times 10^{-4}$  mbar a 30°C

Solubilidade: água: > 2000

(g/1000 ml n-hexano: 0 - 10

de solven- cloreto de metileno: 1000

te a 20°C) isopropanol: 1400

querosene: < 1%

benzeno ou xileno: < 10%

Período de semi-desintegração:

120 hs para pH=9 e 37°C

140 hs para pH=2 e 40°C

### 6.3. USOS

O produto formulado Tamaron<sup>R</sup> é utilizado para o controle de pragas como: pulgões (Aphididae), moscas brancas (Bemisia sp), ácaros (Tetranychidae), trips (Thysanoptera), que ocorrem em diversas culturas.

Na Tab. 8 são apontados alguns usos indicados do produto, acompanhados pelas doses máximas recomendadas pelo fabricante.

TABELA 8 - USOS INDICADOS DO TAMARON<sup>R</sup>

CULTURAS	DOSES
Algodão	1,0 - 1,2 Kg/ha
Tabaco	0,9 - 1,2 Kg/ha
Amendoim	0,5 - 1,0 Kg/ha
Batata, milho, arroz, beterraba	0,6 - 0,9 Kg/ha
Hortaliças, Lúpulo, plantas ornamentais	0,06 - 0,09%
Cítricos	0,03 - 0,06%
Coqueiro, Palma de azeite	injeção de 6g/tronco

Fonte: BAYER (1979)

#### 6.4. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

Estudos realizados no Lago Moosehead (Maine, EUA) sobre os efeitos decorrentes de aplicação aérea de acefato (Orthene<sup>R</sup>) numa região florestal HY - DORN et alii., 1979; RABENI & STANLEY, 1979 evidenciaram que a comunidade de invertebrados foi alterada, bem como o hábito alimentar dos peixes. Numa espécie de peixe ocorreram alterações fisiológicas (inibição da acetilcolinesterase) nos dois dias subsequentes à aplicação do inseticida. Neste estudo verificou-se que os teores iniciais de acefato nas águas do lago, de 135 e 113 ppb, sofreram uma redução de 70% e 91% respectivamente.

te após 48 horas de tratamento.

GEEN et alii., 1981, observando o efeito do acefato sobre os organismos de um pequeno curso d'água, notaram que em concentrações de 1100 a 1200 ppb deste produto na água, houve rápida absorção por peixes, sedimento, ninfas e larvas de insetos. Não foi evidenciada nenhuma morte dos organismos, apesar de ter sido detectado metamidofós (forma mais tóxica). Os resíduos de acefato e metamidofós tanto nos animais como no sedimento declinaram a traços ou a níveis não detectáveis em 24 horas. O mesmo ocorreu com estes resíduos na água, após 96 horas.

Com relação à conversão do acefato para metamidofós, SZETO et alii., 1979 observaram que em água destilada (pH=8,2 e 20°C) 4,5% do acefato transformaram-se em metamidofós, porém em água natural de lago, sem sedimento, a conversão máxima foi de 1,3% do acefato adicionado. Segundo os mesmos autores nenhum dos dois inseticidas se volatilizam da água para a atmosfera.

Quanto à conversão em folhagens, FITZPATRICK & BOGAN, 1980, verificaram que de 144 amostras coletadas, 143 continham resíduos de acefato e de metamidofós, numa média de 19% do resíduo total. BULL, 1979, observou que folhas de algodoeiros que absorveram acefato metabolizaram o inseticida, a níveis de aproximadamente 9% da dose, a metamidofós.

#### 6.5. TOXICIDADE A ORGANISMOS AQUÁTICOS

ETO et alii., 1977, trabalhando com o ácido m-clo-roperbenzônico (MCPBA), em substituição às oxidasas de função mista do microsomo, evidenciaram que o dimetil fosforoamidotioato-S-óxido é, provavelmente, o intermediário ativo em reações anti-colinesterase. A Fig.1 mostra a ativação oxidativa

do metamidofós, em comparação com outros organofosforados. Foi constatado neste trabalho que o metamidofós na concentração de  $1,4 \times 10^{-5} M$  inibiu apenas 18% da pseudocolinesterase, mas a mesma concentração deste organofosforado na presença de MCPBA, inibiu quase completamente a atividade da enzima após 15 minutos de tratamento.

Nesta experiência não foi possível isolar o intermediário ativo derivado do metamidofós devido à sua instabilidade, ficando baseadas as observações em evidências químicas (Fig.2). Com relação ao acefato, os autores propuseram a existência de uma toxicidade seletiva desse composto devido à lenta taxa de oxidação e à baixa atividade anti-colinesterásica, além do fato do nitrogênio da amida estar reduzido por acilação.

KLAUERKAMP & HOBDEN, 1980, evidenciaram que uma desacetilação do acefato pode provocar uma maior ação de inibição da acetilcolinesterase.

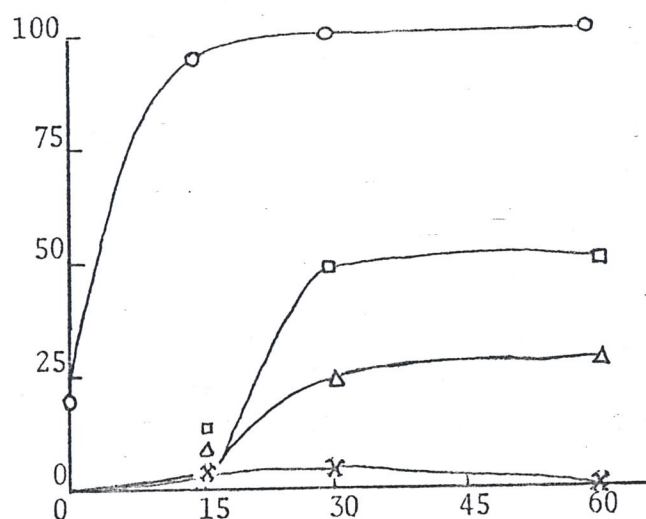


FIGURA 1 - ATIVAÇÃO OXIDATIVA, POR MCPBA, DO METAMIDOFÓS E DE OUTROS PRODUTOS. OS COMPOSTOS FOSFORADOS FORAM TRATADOS COM QUANTIDADES EQUIMOLARES DE MCPBA, O QUAL NÃO INIBIU A COLINESTERASE NAS CONCENTRAÇÕES EMPREGADAS (ETO et alii., 1977)

(o-o) METAMIDOFÓS =  $1,4 \times 10^{-5}$  M  
 (□-□) N,O,S TRIMETIL FOSFOROAMIDOTIOATO =  $1,4 \times 10^{-5}$  M  
 (Δ-Δ) ACEFATO =  $10^{-3}$  M  
 (x-x) DIMETIL FOSFOROAMIDOTIOATO =  $3 \times 10^{-5}$  M

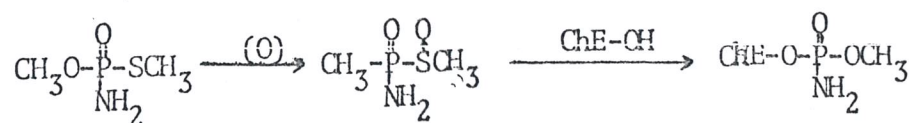


FIGURA 2 - MECANISMO PROPOSTO PARA INIBIÇÃO DE COLINESTERASE POR METAMIDOFÓS, VIA ATIVAÇÃO OXIDATIVA (ETO et alii., 1977)

Estudos realizados por CHIN & SUDDERUDDIN, 1979, mostraram o efeito de doses subletais de metamidofós (0,5; 1,0; 1,5ppm) sobre a atividade da acetilcolinesterase (AChE) e carboxilesterase (CarE) tanto no cérebro como no fígado de alevinos de Cyprinus carpio (carpa comum). No cérebro a CarE foi mais suscetível à ação do metamidofós do que a AChE, ocorrendo o inverso no fígado. Os autores verificaram também que a inibição da enzima aumentava à medida que a concentração do inseticida na água aumentava. Neste trabalho, após se expor a AChE e CarE do fígado, por 48 horas, à concentração de 20 mg/L de metamidofós, elas recuperaram-se melhor do que as mesmas enzimas situadas no cérebro, enquanto que nos dois órgãos estudados a CarE restabeleceu-se melhor do que a AChE. Os pesquisadores também observaram que doses subletais de metamidofós afetaram a taxa de crescimento, porém eles não estabeleceram relação entre a concentração do inseticida e o crescimento dos organismos.

Dados de toxicidade a curto prazo (efeito agudo) de metamidofós para várias espécies de peixes são apresentados na Tab. 9.

TABELA 9 - TOXICIDADE DO METAMIDOFÓS PARA PEIXES

ORGANISMO	CL <sub>50</sub> * (mg/L)	TEMPO DE EX- POSIÇÃO (hs)	APRESENTAÇÃO DO PRODUTO
<u>Cyprinus carpio</u> (alevinos)	69,0 <sup>a</sup>	96	técnico (90%)
<u>Cyprinus carpio</u> (alevinos)	160,0 <sup>a</sup>	24	técnico (90%)
<u>Cyprinus carpio</u>	~100,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Carassius auratus</u>	~100,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Leuciscos idus me-</u> <u>lanotus</u>	10,0-100,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Scardinius erythro-</u> <u>phthalmus</u>	10,0-100,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Lepomis macrochirus</u>	34,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Salmo gairdneri</u>	25,0 <sup>b</sup>	96	princípio ativo
<u>Salmo sp</u>	51,0 <sup>c</sup>	96	princípio ativo
<u>Lebistes reticularis</u>	46,0 <sup>c</sup>	96	princípio ativo

Fonte: a. CHIN & SUDDER UDDIN (1979)

b. BAYER (1969)

c. PESTICIDE MANUAL (1977)

\* concentração letal para 50% dos animais

## 7. TOXICOCINÉTICA

50

### 7.1. VIAS DE INTRODUÇÃO

As vias de introdução de inseticidas organofosforados no organismo são: a cutânea ou dérmica, a respiratória e a digestiva. A exposição humana a estes compostos pode ocorrer durante sua fabricação, manipulação, ou aplicação. Além disso, a exposição também acontece pela ingestão de alimentos ou águas contaminadas.

A via dérmica é de extrema importância na exposição ocupacional, principalmente entre os trabalhadores que aplicam esses produtos na lavoura e entre os que trabalham nas plantações recentemente tratadas com inseticidas, como na colheita, poda e catação (LARINI, 1979). Nas formulações dos tipos soluções e concentrados emulsionáveis os inseticidas são mais facilmente absorvidos pela pele de que nas de tipo pó, pó molhável ou granulados.

A via respiratória é também de grande importância na introdução e absorção de inseticidas dispersos na atmosfera, oferecendo uma grande superfície de contato para a absorção. A contaminação da atmosfera pode ocorrer na síntese e na formulação do inseticida, assim como na sua aplicação, principalmente por pulverização, quando são formadas partículas de tamanho suficientemente pequeno para que permaneçam em suspensão por mais tempo.

Durante as operações de pulverização dos inseticidas as gotículas em suspensão na atmosfera são, por vezes, aspiradas através das narinas dos trabalhadores sem máscaras nasal. Em geral estas gotículas tem mais de 20 micra de diâmetro e, por este motivo, são apanhadas pelos obstáculos naturais das vias respiratórias superiores. Em seguida, estas gotículas alcançam a faringe e são deglutidas. Nestes casos temos a penetração do tóxico aparentemente por via respiratória mas, na realidade, a absorção ocorre por via digestiva (ALMEIDA et alii., 1980).

Enquanto as vias dérmica e respiratória são de grande importância para a absorção dos inseticidas organofosforados na exposição ocupacional, a via oral é significativa quando se considera a exposição ambiental do homem através de alimentos, principalmente frutas e legumes, e água contaminados. Esta é também uma via envolvida nos casos de homicídios e de tentativas de suicídios. Por outro lado, acaba se tornando uma via importante quando indivíduos que trabalham na aplicação dos inseticidas fumam, comem, etc., inadvertidamente, durante o serviço, sem lavar as mãos e o rosto.

O mecanismo de absorção dos organofosforados a partir das vias de introdução, bem como seu transporte no organismo, é a difusão passiva, o que se deve à sua elevada lipossolubilidade. A velocidade de difusão, e por consequência de absorção, dependerá de fatores como: coeficiente de partição óleo/água do inseticida; tipo de formulação; via de introdução; fatores fisiológicos (frequência respiratória e cardíaca).

## 7.2. DISTRIBUIÇÃO

Os inseticidas organofosforados se distribuem rapidamente no organismo, cruzando a barreira hematoencefálica e atingindo o SNC. Além disso, eles também atravessam a barreira placentária, podendo manifestar sua toxicidade no feto (SIQUEIRA, 1982).

## 7.3. BIOTRANSFORMAÇÃO

Os inseticidas organofosforados sofrem reações de biotransformação em grande extensão no organismo, e contrariamente aos organoclorados não se depositam nas gorduras. Devido ao caráter lipófilo dos organofosforados a biotransformação busca sempre tornar suas moléculas mais polares, ou seja, mais hidrossolúveis, possibilitando a eliminação renal.

As reações envolvidas na biotransformação modificam em muito a toxicidade dos organofosforados, e vários deles que inibem pouco a acetilcolinesterase quando em seu estado natural, tornam-se inibidores bem mais potentes depois de ativados pela biotransformação.

Assim, a toxicidade do inseticida dependerá da quantidade da substância ativa formada, o que, por sua vez, é função do relacionamento dinâmico entre as reações de ativação e as de detoxicação.

Os principais tipos de reações de biotransformação dos inseticidas organofosforados são: oxidação, hidrólise, redução e conjugação. Um mesmo inseticida pode sofrer mais de um tipo de reação de biotransformação até estar preparado para sua eliminação. Estas reações tem lugar principalmente no fígado, às custas do sistema de enzimas microssomáticas.

### 7.3.1. REAÇÕES DE ATIVAÇÃO (ETO, 1974)

#### a) Dessulfuração oxidativa do grupo tiofosforila

Esta dessulfuração é responsável pela formação do análogo oxidado, designado oxon, e é catalizada pelo sistema de oxidases do microssoma hepático.



Grupo tiofosforila

Grupo fosforila

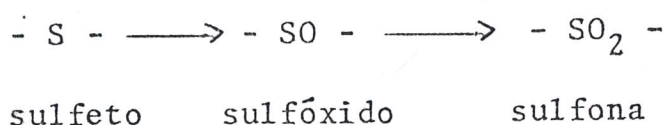
Exemplos:

paration	.....	paraoxon
malation	.....	malaixon
fenitrothion	.....	fenitroxon
diazinon	.....	diazinixon
bromofós	.....	bromoxon
carbofenotion	.....	carbofenoxon
fention	.....	fentoxon

Ressalte-se ainda uma vez que estes compostos na forma oxon são muito mais tóxicos do que os originais, sendo os verdadeiros inibidores das colinesterases.

#### b) Oxidação do grupo sulfeto

Alguns organofosforados com o átomo de enxôfre na forma bivalente de sulfeto (  $-S-$  ) são oxidados à forma tetravalente de sulfóxido (  $-SO-$  ), ou à forma hexavalente de sulfona (  $-SO_2-$  ).



Exemplos: carbofenotion, demeton, demeton metílico, disulfoton, fention, trition, tiometon.

Já se mencionou que um inseticida organofosforado pode sofrer mais de uma reação de biotransformação. Tal fato verifica-se com o fention, e na Tab.10 são mostrados os seus produtos de biotransformação e respectivas toxicidades.

TABELA 10 - TOXICIDADE DO FENTION E DOS SEUS PRODUTOS DE BIOTRANSFORMAÇÃO

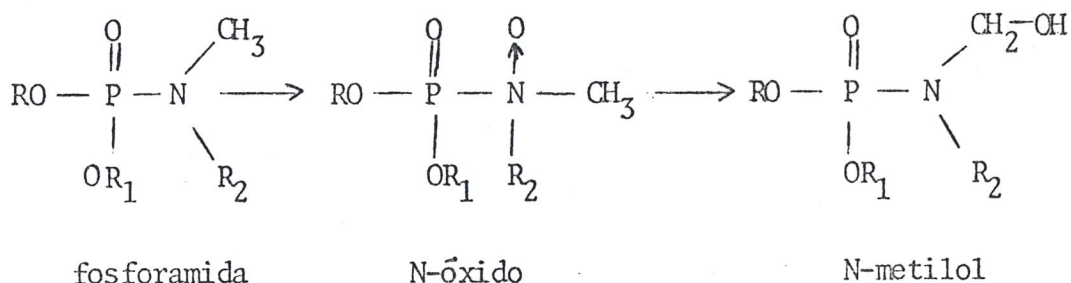
Compostos	DL <sub>50</sub> (mg/Kg), por via oral, para ratos
fention	220
fention-sulfóxido	125
fention-sulfona	125
fentoxon	125
fentoxon-sulfóxido	50
fentoxon-sulfona	30
4-(metiltio)-m-cresol	6 500
4-metil-(tiosulfóxido) de m-cresol	3 500
4-metil-(tiosulfona) de m-cresol	7 000

Fonte: WHO (1972)

### c) Oxidação de amidas

54

Inseticidas que possuem na sua molécula a função amida podem ser oxidados à forma N-óxido e depois à um derivado alcólico.

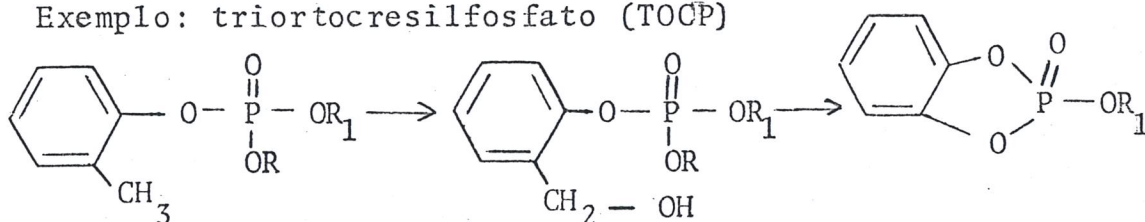


Exemplo: dicrotofós (Bidrin<sup>R</sup>)

### d) Hidroxilação de grupos alquila

Esta hidroxilação pode ser seguida de outras reações, formando fosfatos cíclicos, ésteres e cetonas.

Exemplo: triortocresilfosfato (TOCP)



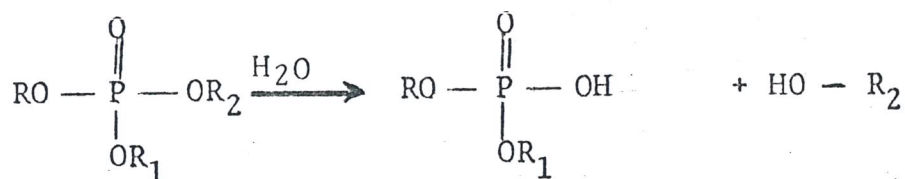
### 7.3.2. REAÇÕES DE DETOXICAÇÃO.

A detoxicação ocorre principalmente pela quebra da ligação do éster fosfórico, do tioéster, da amida e de outros grupos funcionais não fosfóricos. Várias reações estão envolvidas nesta quebra. A principal é a hidrólise enzimática, catalizada pelas esterases (arilesterases, fosforotriesterases, etc.) presentes em vários tecidos como fígado, rins, e no plasma (ETO, 1974).

As reações de hidrólise dos organofosforados acontecem ainda no ambiente e são a causa da degradação relativa mente rápida destes compostos na água.

Exemplos de reações de hidrólise;

- hidrólise do éster fosfórico

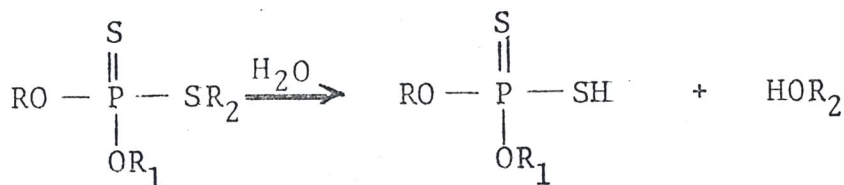


Paration

Fenitrothion

Diazinon

- hidrólise do tioéster



Trition

Às vezes a reação de hidrólise pode ser seguida de um rearranjo molecular nos novos compostos com formação de produtos altamente tóxicos. Tal situação tem ocorrido em formulações de concentrados emulsionáveis de diazinon na presença de quantidades diminutas ou residuais de água, quando após a hidrólise forma-se o tetraetil-tio-pirofosfato (tio-TEPP), o qual é 30 vezes mais tóxico do que o diazinon (ALMEIDA et alii., 1980). MELLO et alii 1972 descreveram a ocorrência deste tipo de caso, no interior do estado de São Paulo, com a morte de 26 bovinos que foram pulverizados com o diazinon como carrapaticida. Também o aplicador sofreu intoxicação grave tendo sido hospitalizado.

Além da hidrólise, outra reação de importância na desativação de alguns organofosforados é a desalquilação oxidativa, conforme se verifica com o clorfenvinfós e análogos. Existe também a desalquilação ligada ao sistema glutatión - alquiltransferase da fração solúvel da célula hepática. A enzima catalizadora da reação é a triéster - glutatión S - alquiltransferase e os produtos

da reação são o S-metilglutation e o fosfato desalqui lado correspondente. Este sistema está envolvido na biotransformação do tetraclorfenvinfós e de alguns compostos 0,0-dimetil substituídos, como o metil paration e o metil azinfós (MURPHY, 1980).

O triclorfon, por uma reação de perda de um átomo de cloro, dá origem a outro inseticida organofosforado: o diclorvos (DDVP).

### 7.3.3. REAÇÕES DE CONJUGAÇÃO

Os produtos formados na fase pré-sintética (oxidação, hidrólise, redução) da biotransformação dos inseticidas organofosforados podem sofrer reação de conjugação com o ácido glicurônico (ETO, 1974).

Nas Figs. 3 a 10 são apresentadas diferentes vias de biotransformação para vários inseticidas organofosforados.

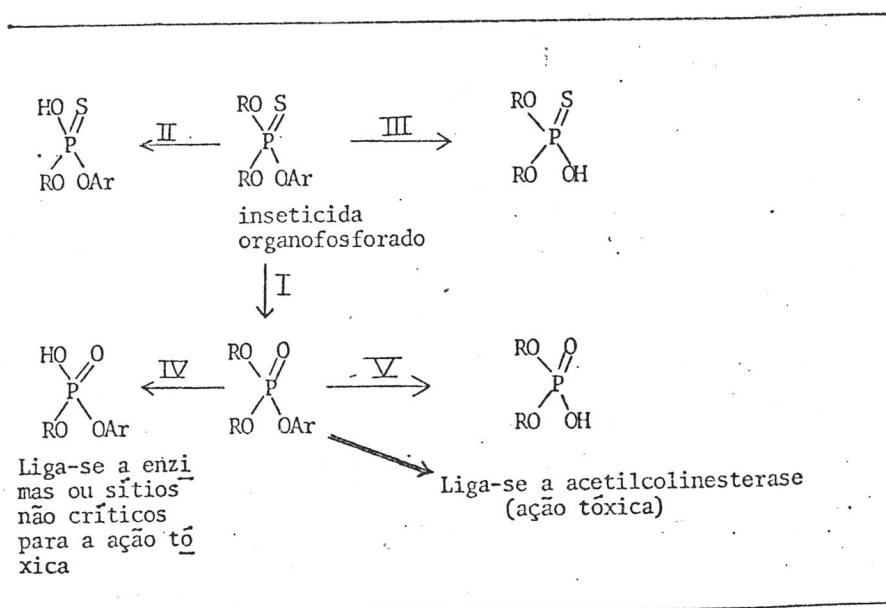


FIGURA 3 - ESQUEMA GERAL DO METABOLISMO E AÇÃO DOS  
 INSETICIDAS DIALQUIL, ARIL FOSFOROTIOA-  
 TO (MURPHY, 1980)

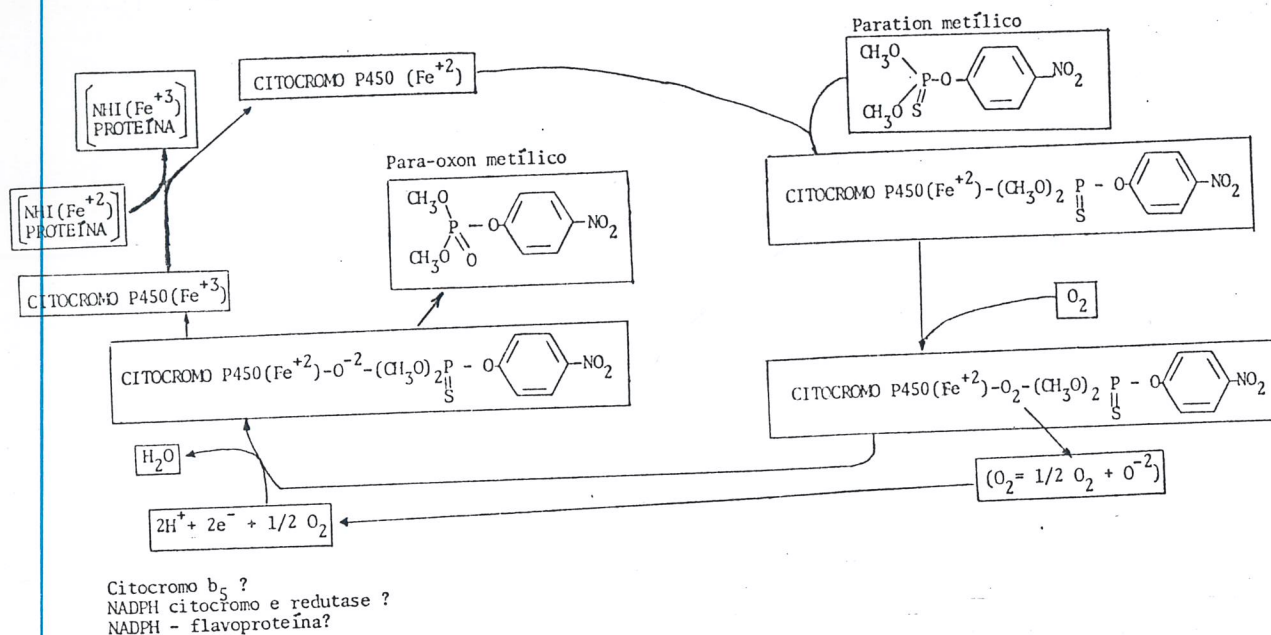


FIGURA 4 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA OXIDAÇÃO DO COMPOSTO PARATHION METÍLICO (0,0-DIMETIL 0-(4-NITROFENIL FOSFOROTIOL) (LARINI, 1979)

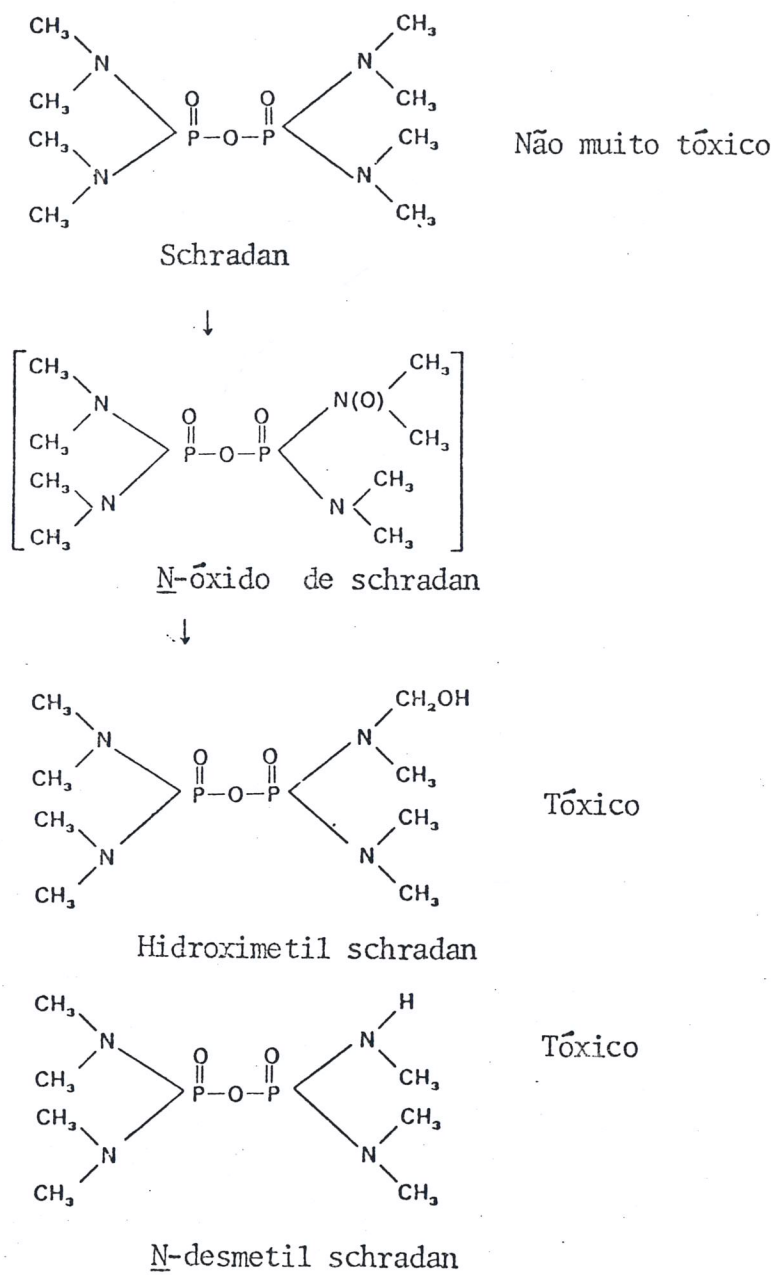


FIGURA 5 - ATIVAÇÃO DO SCHRADAN ATRAVÉS DE UMA N-DESMETILAÇÃO OXIDATIVA

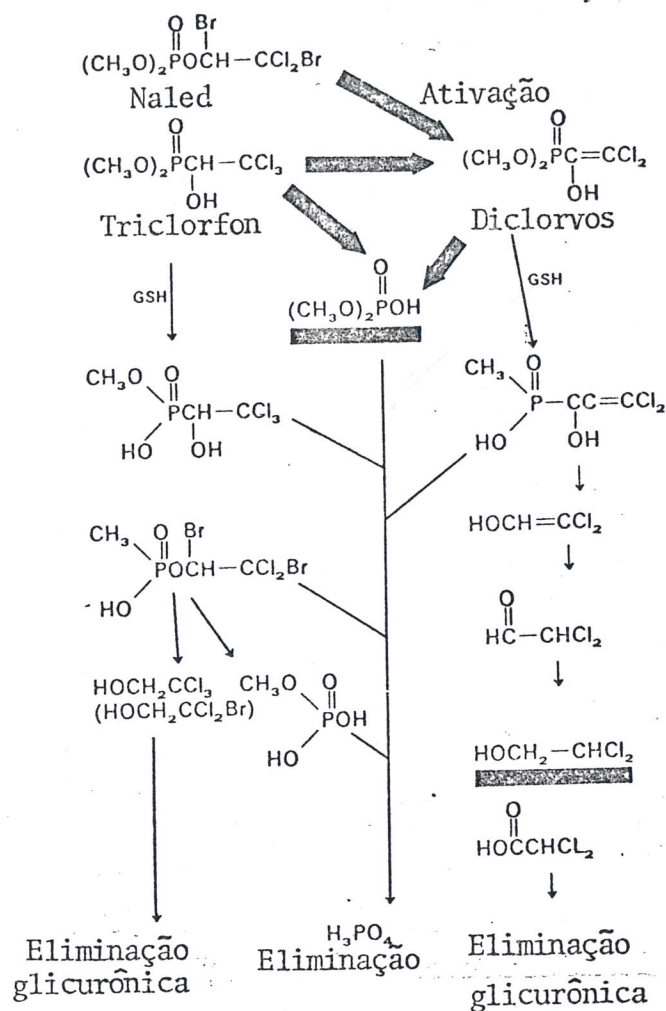


FIGURA 6 - BIOTRANSFORMAÇÃO DO NALED, DO TRICLORFON E DO DICLORVOS

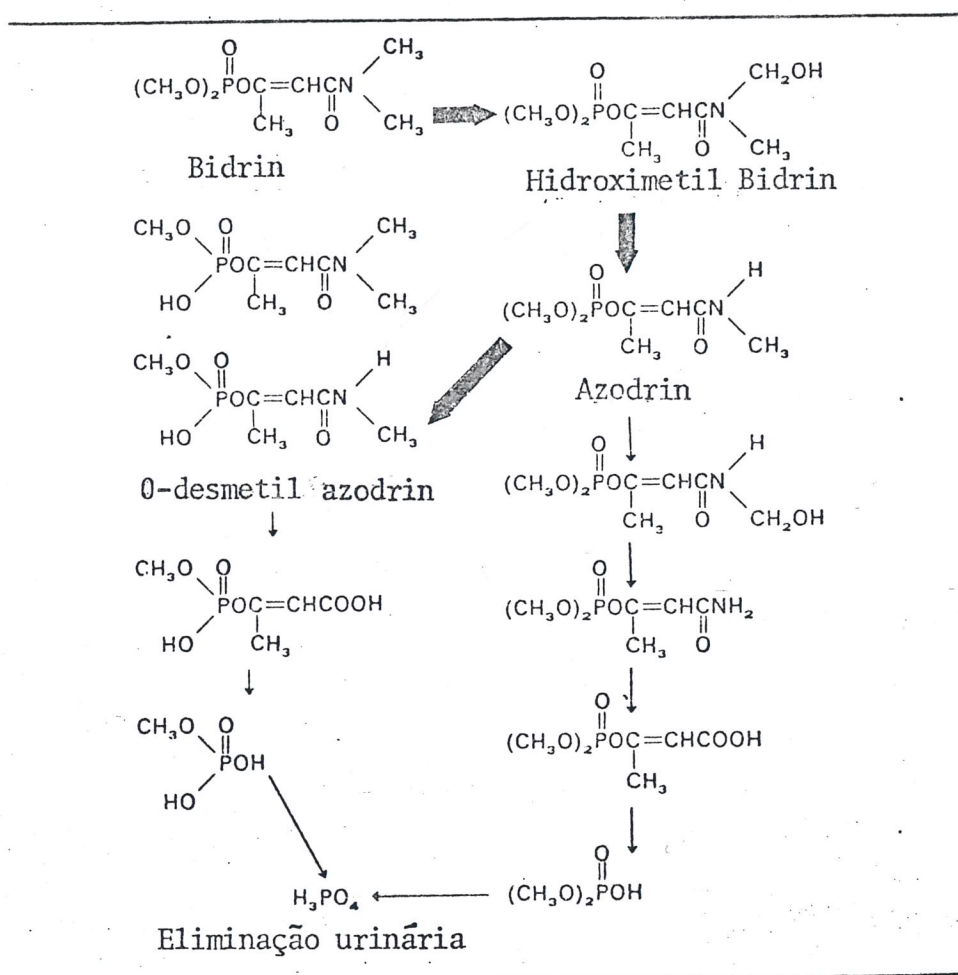


FIGURA 7 - BIOTRANSFORMAÇÃO DO BIDRIN<sup>R</sup> E DO AZODRIN EM MAMÍFEROS, INSETOS E PLANTAS

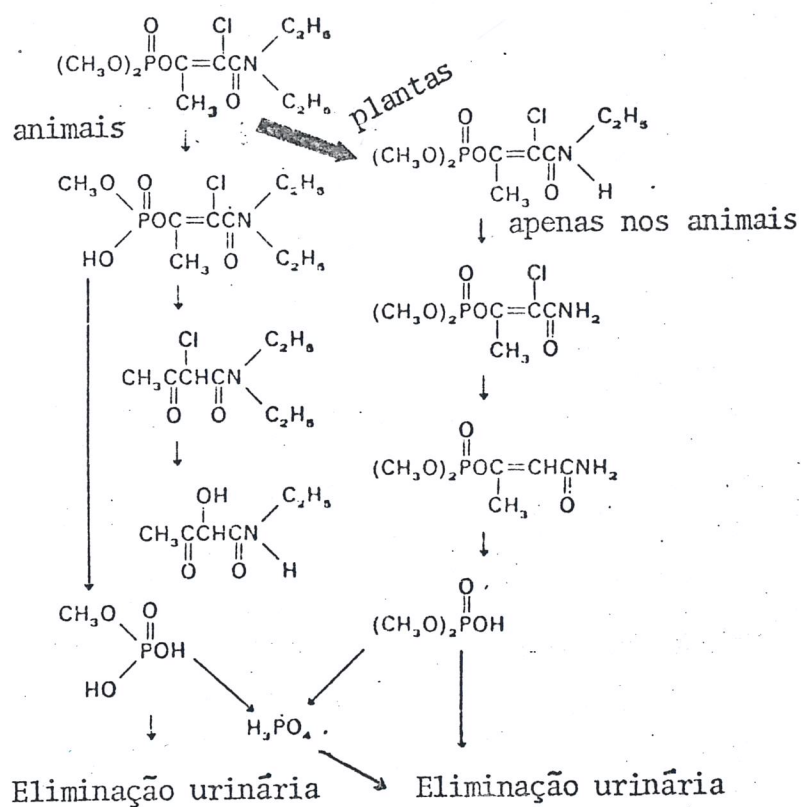


FIGURA 8 - BIOTRANSFORMAÇÃO DO FOSFAMIDON EM PLANTAS E EM ANIMAIS

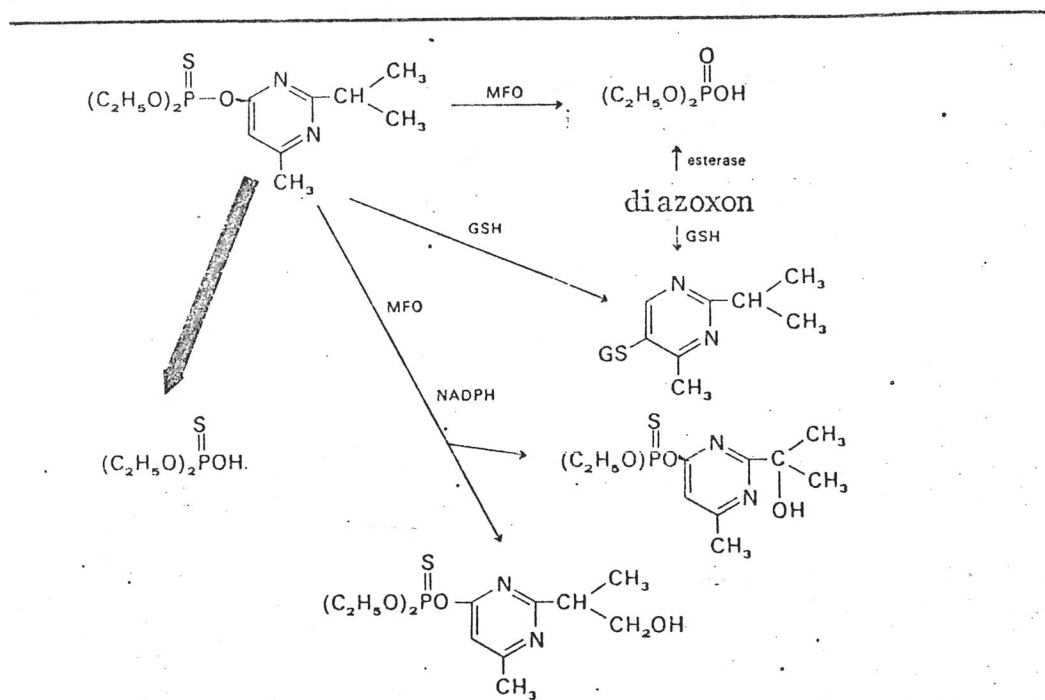


FIGURA 9 - BIOTRANSFORMAÇÃO DO DIAZINON NOS ANIMAIS

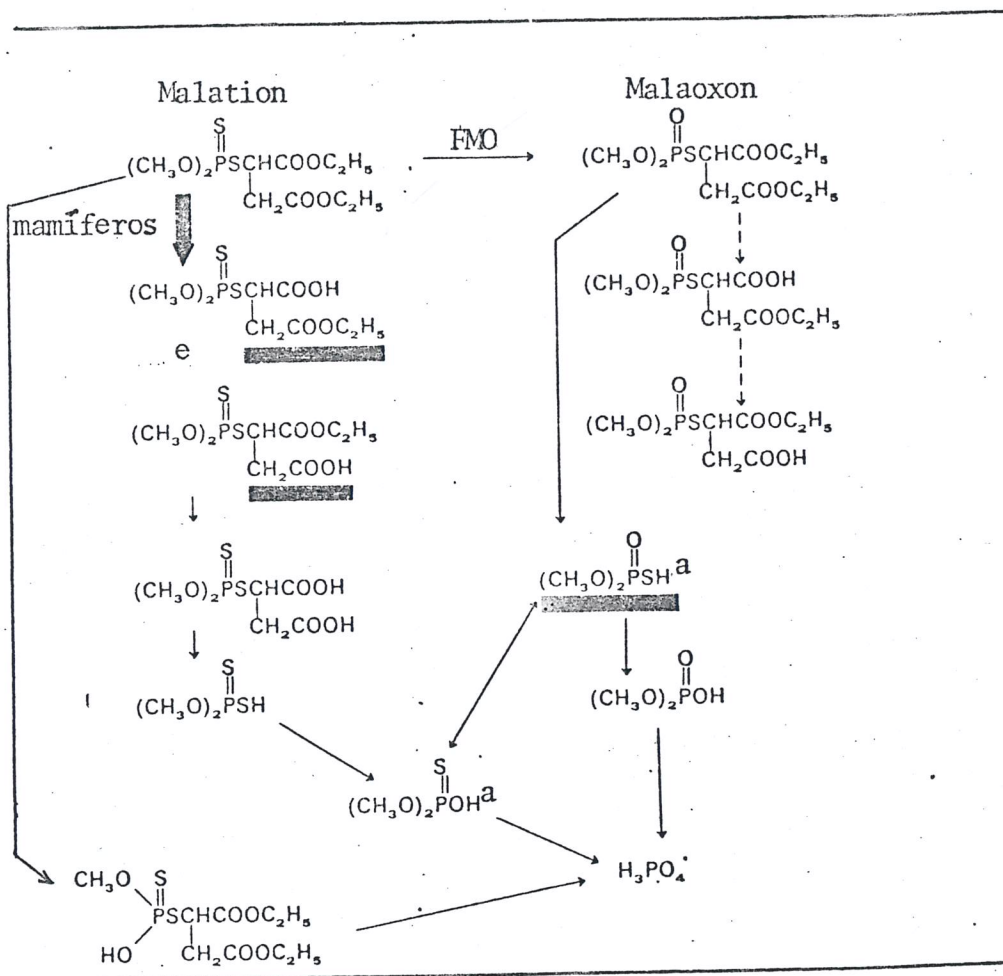


FIGURA 10 - BIOTRANSFORMAÇÃO DO MALATION

a. indistinguíveis entre si. Eles provavelmente sofrem isomerização conforme o pH

FMO: função mista oxidase

#### 7.4. ELIMINAÇÃO

Vários fatores influem na eliminação dos praguicidas pelo organismo, como por exemplo: dosagem, tempo de exposição, velocidade de absorção e as características do composto. O tipo e a velocidade de biotransformação, e o ritmo de eliminação dependem da espécie, do sexo, da idade, e da integridade dos próprios órgãos excretores.

A biotransformação por hidrólise dos inseticidas organofosforados nos mamíferos leva à formação de um resíduo derivado do ácido fosfórico e de outro resíduo com função alcoólica ou fenólica. Estes produtos de biotransformação são, assim, solúveis em água e elimináveis pela via urinária, que se configura como a principal para a excreção dos organofosforados do organismo.

Os produtos eliminados são de grande importância toxicológica, pois através de sua determinação analítica, pode-se concluir qual foi o inseticida organofosforado responsável pela intoxicação, como é o caso da caracterização do p-nitrofenol nas intoxicações pelo parathion etílico e metílico.

## 8. TOXICODINÂMICA

66

### 8.1. NOÇÕES SOBRE O SISTEMA NERVOSO

Numa classificação funcional o sistema nervoso divide-se em: (a) somático (cerebroespinal, voluntário); (b) autônomo (visceral, vegetativo, involuntário). Topograficamente o sistema nervoso compreende: (a) o sistema nervoso central (SNC), com encéfalo e medula; (b) o sistema nervoso periférico, com os nervos cerebrospinais (cranianos e espinhais) e o sistema autônomo.

O sistema nervoso autônomo apresenta duas divisões que são anatômica e fisiologicamente distintas. Trata-se do sistema nervoso simpático ou toracolombar e do sistema nervoso parassimpático ou craniossacral.

No sistema nervoso simpático ocorre uma dupla cadeia de gânglios, nos quais terminam os neurônios simpáticos pré-ganglionares eferentes e começam os neurônios pós-ganglionares, portanto é onde acontece a sinapse ganglionar simpática. Os neurônios pós-ganglionares percorrem um caminho extenso até atingirem seus órgãos efetores, contrariamente ao que se passa no sistema parassimpático. As reações do sistema simpático são de ordem geral e interessam a quase todo o organismo.

O sistema nervoso parassimpático apresenta um neurônio pré-ganglionar longo e um pós-ganglionar curto, o que implica em que suas respostas sejam localizadas em certas áreas, poupando o restante do organismo.

Nas Tabs. 11 e 12 são apresentados os órgãos do organismo e o tipo de inervação que recebem, com os consequentes efeitos.

TABELA 11 - INERVAÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA DE DIFERENTES ÓRGÃOS E SEUS EFEITOS

Órgão	Efeito Simpático	Efeito Parassimpático
pupila	dilatação	contração
brônquios	dilatação	contração
coração	taquicardia	bradicardia
canal alimentar	inibição da motilidade	aumento da motilidade
esfíncteres do canal alimentar	contração	relaxamento
bexiga	enchimento	esvaziamento

TABELA 12 - ÓRGÃOS INERVADOS PRINCIPALMENTE PELO SISTEMA PARASSIMPÁTICO E EFEITOS CORRESPONDENTES

Órgão	Efeito do aumento da atividade Parassimpática
Glândulas salivares	Secreção da saliva e aumento do fluxo sanguíneo
Glândulas gástricas	Secreção de suco gástrico rico em enzimas
Glândulas exócrinas do pâncreas	Secreção do suco pancreático rico em enzimas
Genitália externa	Vaso dilatação em tecido erétil

Os órgãos que respondem à estimulação autonômica são:

a) Órgãos que possuem musculatura lisa

- olhos
- vasos sanguíneos
- brônquios
- trato gastrintestinal

- cápsula esplênica
- uretêres
- músculo detrusor da bexiga
- canal deferente
- útero

b) Glândulas (exócrinas e endócrinas)

- salivares
- nasofaringeanas
- brônquicas
- mucosas
- gastrintestinais
- pâncreas
- supra-renal
- fígado

c) Miocárdio - estimulado pelo sistema simpático e deprimido pelo parassimpático em suas principais funções.

Finalmente deve-se recordar que:

- a via eferente autonômica pode ser simpática ou parassimpática;
- a via eferente autonômica é bîneuronal: possui um neurônio pré-ganglionar e outro pós-ganglionar;
- a sinapse chamada ganglionar é a que se situa nos gânglios nervosos entre os neurônios pré e pós-ganglionares;
- o neurotransmissor das sinapses ganglionares, tanto simpática como parassimpática, é a acetilcolina;
- o neurotransmissor da sinapse neuroefetora do sistema parassimpático é a acetilcolina;
- o neurotransmissor da sinapse neuroefetora do sistema nervoso simpático é a noradrenalina.

## 8.2. AÇÃO DOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

A ação tóxica principal dos ésteres organofosforados dos mamíferos é a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) (EC 3117) com consequente acumulação de acetilcolina nos seus pontos de liberação. Assim os inseticidas organofosforados atuam no organismo como colinérgicos de ação indireta.

A acetilcolina (ACh) é o mediador químico da transmissão do impulso nervoso. Ela é sintetizada no citossol do neurônio a partir da acetilcoenzima A e da colina. A primeira tem origem mitocondrial, enquanto a segunda provem da fenda sináptica extra-celular, atravessando a membrana do terminal axônico por mecanismo de transporte ativo específico. A ligação da acetil CoA com a colina é catalizada pela colina-o-acetil transferase. Depois de formada, a acetilcolina é armazenada no neurônio, nas vesículas sinápticas, por mecanismo ainda não inteiramente aclarado.

O impulso nervoso, ou potencial de ação, vem do soma, atravessa o axônio e ao chegar à área das vesículas sinápticas provoca a liberação da ACh. O potencial de ação despolariza a membrana pré-sináptica isto é, a própria membrana do terminal axônico. Esta despolarização aumenta a condutância do cálcio e íons  $Ca^{++}$  penetram no interior do axônio. A liberação do neurotransmissor depende dos íons  $Ca^{++}$  e  $Mg^{++}$ , variando diretamente com a concentração do primeiro e inversamente com a concentração do segundo.

A ACh é liberada: nos gânglios do sistema nervoso parassimpático e simpático; nas terminações das fibras pós-ganglionares parassimpáticas, ao nível do músculo cardíaco, dos músculos lisos, e das glândulas; na placa motora terminal; nas sinapses do SNC. Sua liberação pode ser espontânea, em pequenas quantidades, incapazes de fazer surgir um potencial de ação na membrana pós-sináptica; ou então a liberação ocorre em grande quantidade, condicionada pelo potencial de ação

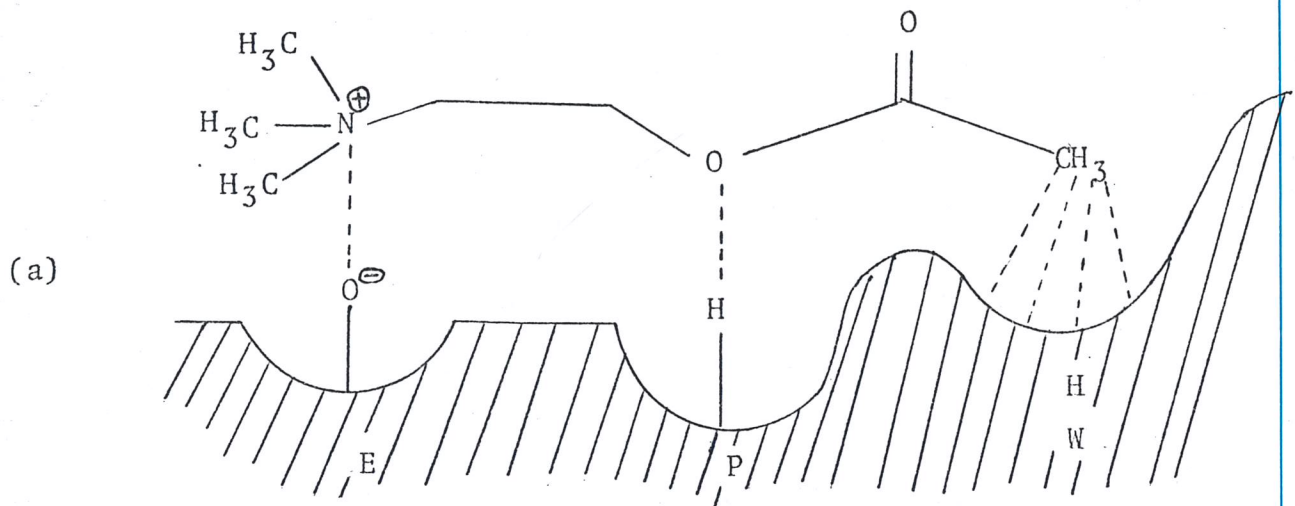
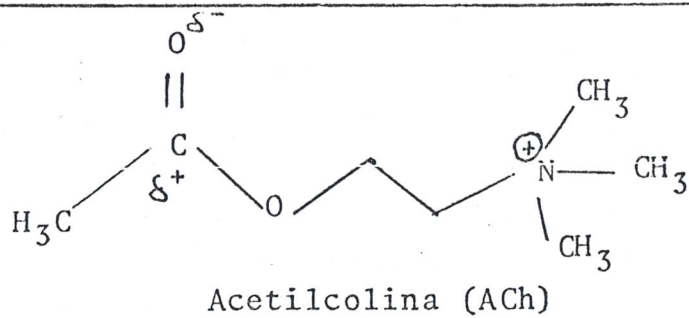
pré-sináptico. Tal tipo de liberação de ACh é o que produz o potencial de ação excitatório pós-sináptico e, por conseguinte, respostas dos efetores (contração muscular ou secreção glandular) ou ativação de um outro neurônio (impulso propagado).

Os efeitos colinérgicos decorrentes da liberação da ACh podem ser divididos em: (a) nicotínicos - nos gânglios do sistema nervoso autônomo e junção neuromuscular; (b) muscarínicos - nos receptores pós-ganglionares do parassimpático; (c) centrais - nos receptores do SNC.

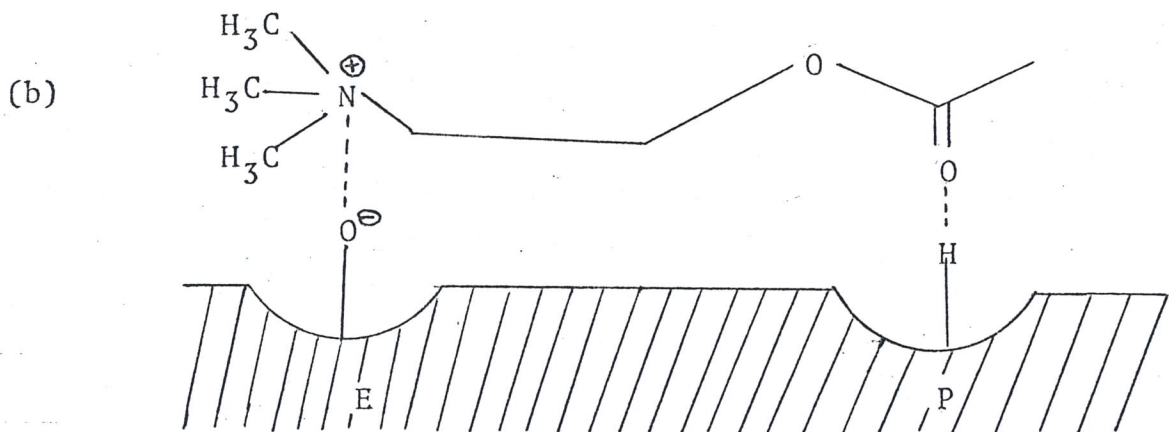
A interação entre a ACh e seus receptores específicos não se dá por meio de reação química, visto que a estrutura química de sua molécula não é alterada. O grupo polarizado do receptor tem apenas afinidade pelo grupo éster da ACh e não produz sua hidrólise (LARINI, 1979).

A ACh tem grupamentos funcionais que lhe conferem as seguintes características: (a) o composto é um éster, o que resulta na transferência de elétrons entre os átomos de carbono e os de oxigênio devido à diferença de eletronegatividade entre ambos, tendo o oxigênio estérico uma carga total ligeiramente negativa e o carbonílico uma carga total altamente negativa; (b) a molécula apresenta um nitrogênio quaternário com carga positiva; (c) o nitrogênio quaternário é cercado por 3 grupos metílicos, os quais devem se ligar com grupamentos não polares da superfície da enzima; (d) igualmente, o grupo metil da porção acetil da molécula pode ligar-se especificamente com regiões não polares da superfície enzimática (LARINI, 1979).

A ACh é uma molécula flexível e apresenta dois locais característicos de rotação, o que permite que ela interaja ou com o receptor muscarínico (AChR-M), através do oxigênio estérico, ou com o receptor nicotínico (AChR-N), por meio do oxigênio carbonílico (Fig. 11 ).



receptor muscarínico; efeitos muscarínicos



receptor nicotínico: efeitos nicotínicos

FIGURA 11 -

INTERAÇÃO DA ACh COM SEUS RECEPTORES

- (a) receptor muscarínico: interação por meio de atração eletrostática (E) com o nitrogênio quaternário; ponte de hidrogênio (P) com o oxigênio estérico; ligação hidrofóbica (H) e de Van der Waals (W) com o grupo metila
- (b) receptor nicotínico: interação por meio de atração eletrostática (E) com nitrogênio quaternário; ponte de hidrogênio (P) com o oxigênio carbonílico (KOROKOLVAS, 1974; LARINI, 1979)

A ACh liberada no processo de transmissão do impulso nervoso, após interagir com seus receptores específicos, deve ser degradada a fim de que seja possível a transmissão de novo impulso. Esta degradação acontece por via de uma hidrólise catalizada pela acetilcolinesterase (AChE), enzima que tem sua origem na membrana pós-sináptica da sinapse colinérgica.

O organismo humano apresenta 2 tipos de colinesterase:

- a) Acetilcolinesterase ou acetocolinesterase (EC 3117), denominada ainda de colinesterase I, ou específica, ou verdadeira e representada pela sigla AChE. Ela é encontrada principalmente nas sinapses dos SNC e periférico parassimpático, na junção neuromuscular, nas glândulas e nos eritrócitos. Ela apresenta afinidade quase que específica ao substrato natural—a acetilcolina, embora possa hidrolisar outros ésteres sintéticos. A AChE é inibida quando em presença de excesso de substrato. O pH ótimo para sua atividade é de 7,2.
- b) Butirocolinesterase (EC 3118) ou colinesterase II, ou não específica, ou pseudocolinesterase, representada abreviadamente por BuChE. Esta é encontrada em vários tipos de células satélites do SNC e periférico, no plasma, no fígado, no intestino e outros tecidos. Além da acetilcolina, ela hidrolisa uma ampla gama de ésteres sintéticos e naturais, como, por exemplo, os ésteres do ácido carbâmico. A BuChE, contrariamente à AChE, atua bem na presença de um excesso de substrato. O pH ótimo para sua atividade é de 8,4 a 9,0.

Postula-se a existência de 2 centros ativos na superfície da AChE. Um é o chamado centro esterásico, onde se destacam um grupo hidroxila ( $\text{—OH}$ ) do aminoácido serina, um grupo básico ( $\text{—N}$  imidazólico do aminoácido histidina) e uma região catiônica ainda não perfeitamente caracterizada. O outro centro é o aniônico, o qual, provavelmente, contém a carboxila do ácido glutâmico ou aspártico (Fig.12).



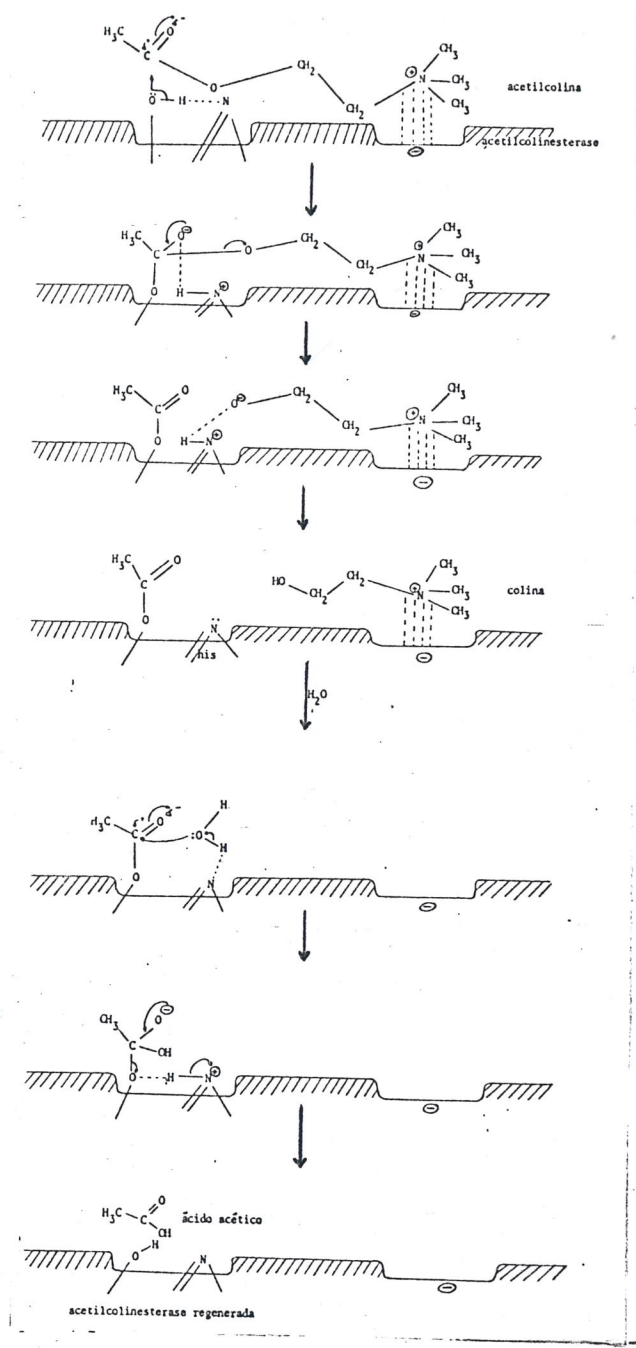


FIGURA 13- REPRESENTAÇÃO DA HIDRÓLISE DA ACETILCOLINA PELA ACETILCOLINESTERASE

Os inseticidas organofosforados inibidores da AChE unem-se ao sítio esterásico da enzima, formando um complexo enzima-inibidor, o qual após algum tempo se dissocia liberando o grupamento ácido X, restando a enzima fosforilada (Fig.14). A ligação é de grande estabilidade e por isso a inibição é chamada de irreversível. A regeneração espontânea, quando ocorre, é muito lenta.

Na Fig.14 a sequência de reações de inibição da AChE por um inseticida organofosforado é representada.

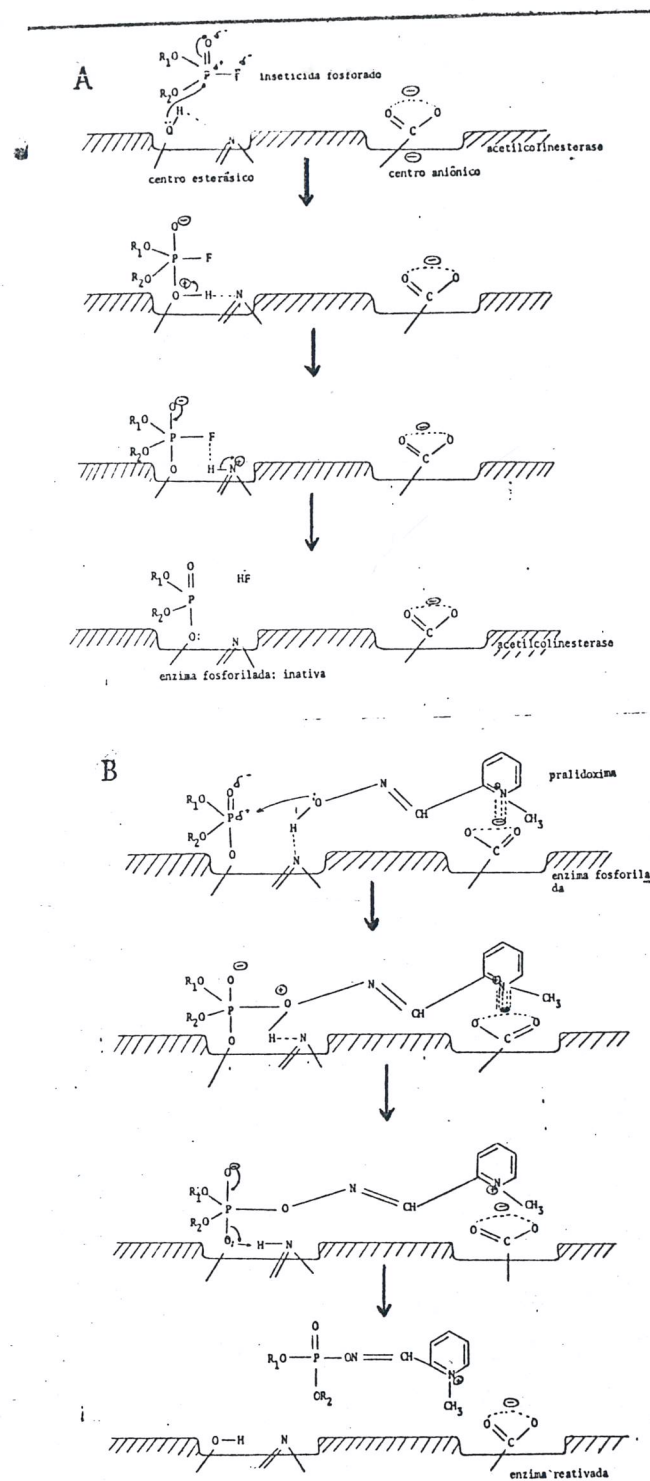


FIGURA 14. -

A. INIBIÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE (AChE) POR INSETICIDA ORGANOFOSFORADO

B. REATIVAÇÃO DA ACETILCOLINESTERASE (AChE) PELA PRALIDOXIMA

Um diagrama esquemático da ação da ACh, da função fisiológica da AChE e do mecanismo de ação dos inseticidas organofosforados é mostrado na Fig. 15. 77

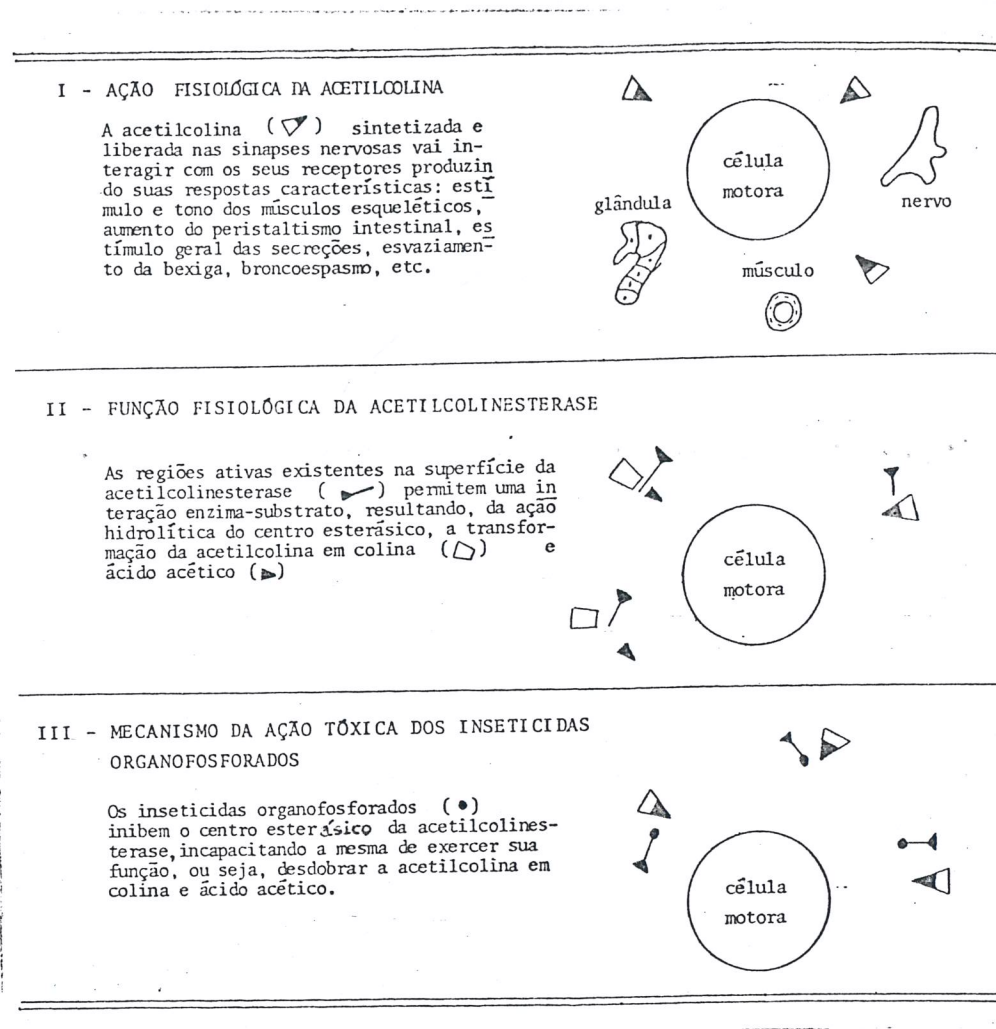


FIGURA 15- DIAGRAMA ILUSTRATIVO DAS AÇÕES DA ACETILCOLINA, DA ACETILCOLINESTERASE E DOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS (CALABRESI, 1972; LARINI, 1979)

A eficiência do bloqueio da AChE por um inseticida organofosforado depende da reatividade entre inibidor e enzima, e esta reatividade é em muito influenciada pela estrutura química dos grupamentos R e R<sub>1</sub> da fórmula geral do inseticida. A extensão da inibição também será influenciada pelo coeficiente de partição óleo/água do inseticida considerado. Por exemplo, o tetraetilpírofosfato (TEPP), cuja configuração torna-o um inibidor potente da enzima, não é capaz de, no organismo, atingir o axônio da célula nervosa devido ao seu baixo coeficiente de partição, ficando sua ação restrita à inibição da AChE nas sinapses (DE BRUIN, 1976).

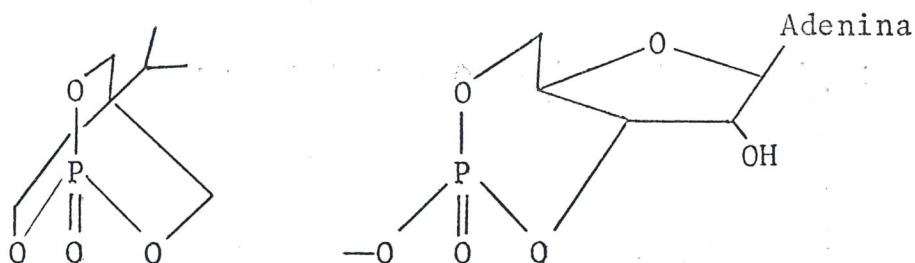
Como consequência da inibição da acetilcolinesterase por inseticidas organofosforados ocorrerá acúmulo da acetilcolina nos locais onde ela é normalmente liberada e assim surgirão sinais e sintomas da intoxicação, em geral nesta ordem:

- a) sintomas decorrentes da estimulação do sistema parassimpático - trata-se da síndrome muscarínica.
- b) sintomas devidos à estimulação dos gânglios do sistema vegetativo e das terminações dos nervos motores - síndrome nicotínica. Segue-se a paralisia dos músculos voluntários provocada por uma hiper-estimulação.
- c) sintomas resultantes da acumulação da acetilcolina no SNC.

A gravidade da intoxicação não dependerá apenas do grau de inibição da acetilcolinesterase, mas também da velocidade com a qual a enzima é inibida. Por exemplo, trabalhadores expostos por longos períodos ao paration podem exibir redução de até 20% do valor inicial da atividade colinesterásica no sangue sem contudo desenvolver manifestações clínicas de intoxicação. Porém, se um grau idêntico de inibição for produzido em poucas horas, uma intoxicação severa poderá sobrevir (LAUWERYS, 1972).

Os organofosforados agem também sobre outras enzimas esterásicas e proteolíticas tais como plasmina (MOUNTER & SHIPLEY, 1958), tripsina (KILBY & YOATT, 1952), trombina (GLADNER & LAKI, 1958), lipases (WEBB, 1948). Entretanto, comparadas à inibição das colinesterases, estas ações são de importância menor.

Embora na maioria os inseticidas organofosforados sejam anticolinesterásicos, há pelo menos um grupo deles, os fosfatos bicíclicos que não agem por este meio e são altamente tóxicos. Tem-se proposto que a toxicidade destes compostos seja devida a sua semelhança com o AMP cíclico (MATSUMURA, 1975).



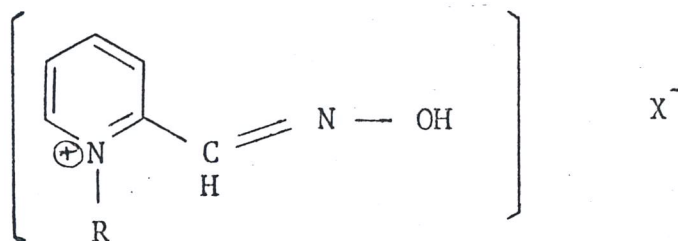
Fosfato bicíclico de AMP cíclico  
4-isopropil

A hidrólise espontânea da enzima fosforilada acontece numa velocidade negligenciável. A principal contribuição para recuperação espontânea da enzima parece ser a formação de nova proteína enzimática. A colinesterase plasmática, que é sintetizada no fígado, recupera-se com uma meia-vida de aproximadamente 10 dias, taxa comparável à da síntese hepática de diversas proteínas. A atividade colinesterásica eritrocitária recupera-se à taxa de cerca de 1% ao dia, período de tempo típico da formação de novas células vermelhas.

Se um reagente nucleofílico mais poderoso do que a água puder ser usado, será possível a ruptura da ligação fosforil-enzima e a regeneração da enzima ativa. A hidroxilamina (HO—NH<sub>2</sub>) é bastante ativa neste sentido, porém o organismo não tolera altas concentrações destas substâncias.

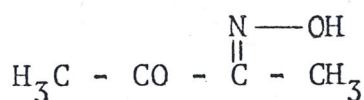
Assim, no tratamento da intoxicação por inseticidas organofosforados tem-se empregado reativadores da acetilcolinesterase, tais como ácidos hidroxâmicos e oximas. Estes compostos, para serem ativos, devem possuir dois centros de interação com distância entre si aproximadamente igual àquela existente entre os 2 sítios ativos da AChE. Nestes reativadores um dos centros de interação é o catiônico, com um nitrogênio quaternário como o da ACh e que apresentará afinidade com o sítio aniônico da enzima. O outro, é o grupamento da oxima, com habilidade de efetuar um ataque nucleofílico no sítio esterásico fosforilado da enzima (DE BRUIN, 1976). As reações de reativação da AChE fosforilada por uma oxima, a pralidoxima são mostradas na Fig.14.

Na toxicologia clínica são usados reativadores que possuem um ou dois grupamentos oxima ( $-CH=NOH$ ) e um ou dois anéis piridínicos. Uma das oximas mais úteis para este propósito é a pralidoxima (N-metilpiridinium-2-aldoxima ou 2-PAM), que é empregada na forma de sais: iodeto ( $I^-$ ), cloreto ( $Cl^-$ ), ou sulfonato ( $SO_3H^-$ ). O primeiro antídoto desta classe a ser usado foi o iodeto de pralidoxima (Protopam). Atualmente são mais utilizados o cloreto e o sulfonato (Contrathion) (ARMAND, 1971). Há ainda outros derivados eficazes da pralidoxima, como o TMB-4 que é cerca de 22 vezes mais ativo do que o cloreto (DE BRUIN, 1976), o etanossulfonato de piridina-2-aldoxima (P2S), a toxogonina, a diacetilmonoxima (DAM) e o monoisonitrosoacetato (MINA) (Fig.16).

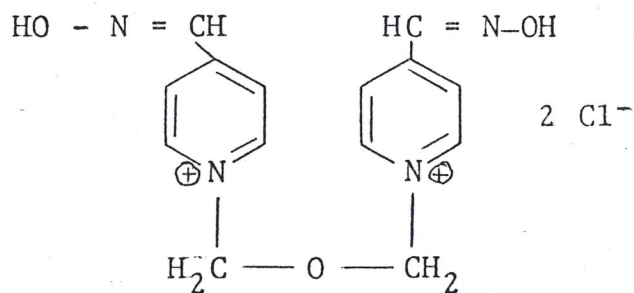


N - alquilpiridinium - 2 - aldoxima

R	X	Composto
H <sub>3</sub> C -	I <sup>-</sup>	Protopam
H <sub>3</sub> C -	Cl <sup>-</sup>	Cloreto de 2 PAM
H <sub>3</sub> C -	SO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	Contrathion
H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -	SO <sub>3</sub> H <sup>-</sup>	P2S



Diacetilmonoxima  
(DAM)



Dicloreto de bis-(4-hidroxi-iminometil  
piridinium-1-metil)-éter

TOXOGONINA

FIGURA 16 - ESTRUTURAS QUÍMICAS DE ALGUMAS OXIMAS REATI  
VADORAS DAS COLINESTERASES

A toxogonina e a DAM são menos ativas, mas contrariamente ao cloreto de 2 PAM e ao P2S, tem a vantagem de atravessar a barreira hematoencefálica e assim reativar a AChE do cérebro (LAUWERYS, 1972).

A pralidoxima e a atropina em associação mostraram-se eficazes como antídotos para a intoxicação de ratos por metamidofós (ROBINSON & BEIERGROHSLEIN, 1980).

É conveniente que num episódio de intoxicação por inseticida organofosforado a administração de oximas se faça o mais cedo possível, pois o aumento do tempo de contato entre a enzima e o inseticida faz com que a eficácia dos reativadores diminua devido ao fenômeno chamado "envelhecimento". Neste processo ocorre uma desalquilação do grupo fosforila ligado covalentemente à enzima, sendo provável que tal desalquilação provoque uma alteração na configuração da enzima fosforilada (MURPHY, 1980) (Fig.17).

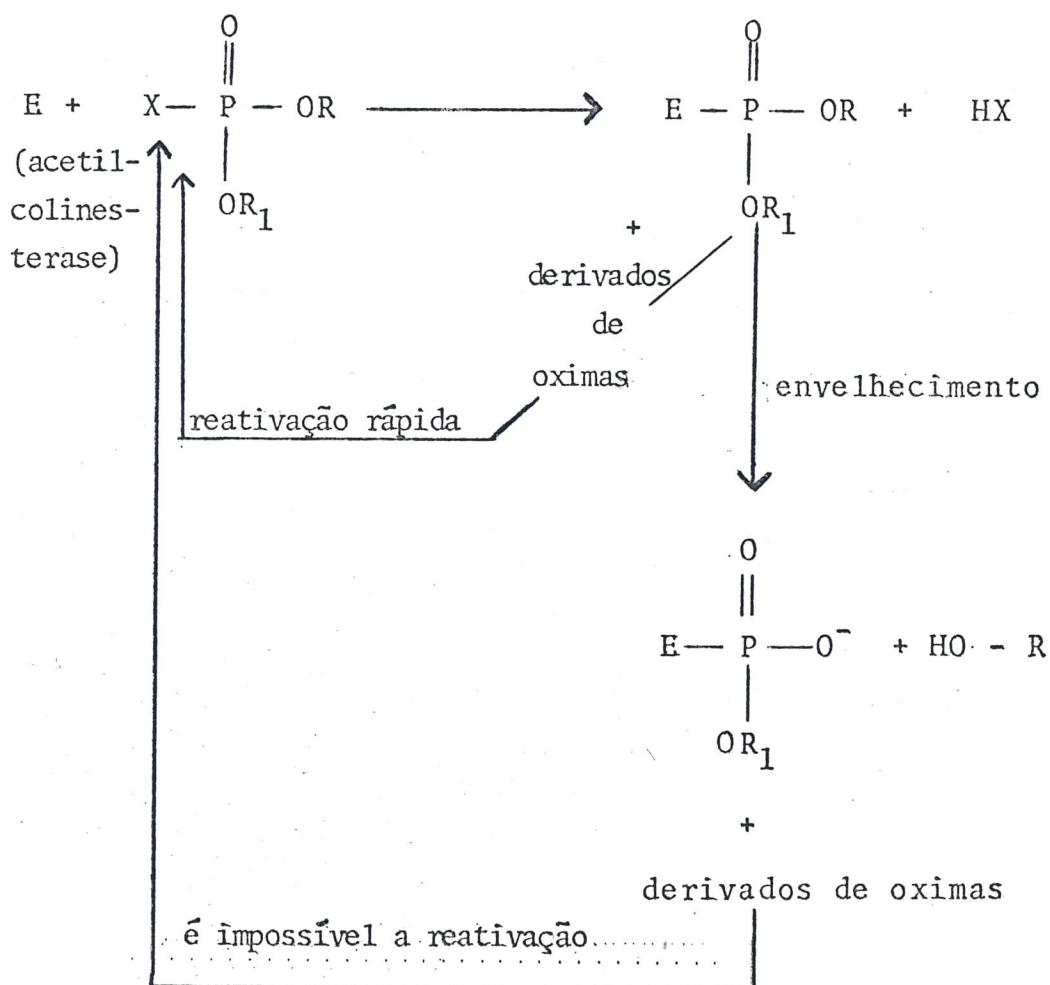


FIGURA 17 - A ACETILCOLINESTERASE FOSFORILADA "ENVELHECIDA" NÃO É REATIVADA PELAS OXIMAS

## 9. SÍNDROME TÓXICA

Os sinais e sintomas clínicos da intoxicação por inseticidas organofosforados estão relacionados com as ações muscarínicas, nicotínicas e sobre o sistema nervoso central da acetilcolina.

### 9.1. INTOXICAÇÃO À CURTO PRAZO

Nos casos de intoxicação de intensidade moderada os sinais e sintomas aparecem em cerca de meia hora após exposição por via pulmonar, uma hora após exposição por via oral e de 2 a 3 horas após exposição por via cutânea.

Nos casos de exposição maciça a sintomatologia surge quase instantaneamente e a morte pode sobrevir em alguns minutos.

#### a) Síndrome colinérgica, muscarínica ou parassimpáto-mimética:

Os efeitos muscarínicos são habitualmente os primeiros que aparecem. Eles consistem em: miose, visão borrada, sialorréia, sudorese, cefaléia, tosse, broncoespasmo com aumento de secreções brônquicas (as secreções brônquicas podem ser tão abundantes de modo a levar, clinicamente, à confusão com edema pulmonar), lacrimejamento, câibras abdominais, náuseas, vômitos, cólicas, incontinência urinária e fecal, diarreia, tenesmo, disúria, dispnéia, colapso respiratório e bradicardia.

#### b) Síndrome nicotínica:

Os efeitos nicotínicos ocorrem, normalmente, quando os muscarínicos já atingiram um grau moderado de severidade. Eles incluem: fasciculação muscular, câibras, dores musculares, flacidez muscular, ataxia, hi-

pertensão arterial passageira. Nos casos de intoxicação severa pode sobrevir uma paralisia dos músculos respiratórios, o que representa uma causa importante de morte.

c) Síndrome neurológica:

Os sinais e sintomas decorrentes da ação dos organofosforados nas estruturas do SNC compreendem: ansiedade, cefaléia, vertigem, anorexia, ataxia, confusão mental, psicose tóxica, tremores, convulsões, colapso, depressão dos centros cardiorrespiratórios, respiração de Cheynes - Stokes, coma. Paresia e paralisia (por ação neurotóxica retardada) (ALMEIDA et alii, 1980; LAUWERYS, 1972).

## 9.2. INTOXICAÇÃO À LONGO-PRAZO

Tem-se discutido que a exposição repetida a pequenas concentrações de alguns ésteres fosforados pode apresentar um efeito acumulativo. Cada nova exposição acarretaria um aumento do grau de inibição da atividade colinésterásica do sistema nervoso e quando esta inibição alcançasse um certo nível a sintomatologia similar à da intoxicação a curto-prazo sobreviria.

## 10. DIAGNÓSTICO DA INTOXICAÇÃO POR INSETICIDA ORGANO-FOSFORADO

A ocorrência de miose, bradicardia e sialorréia conduz à suspeita de intoxicação. Alguns inseticidas organofosforados podem provocar alterações no eletroencefalograma e também no eletromiograma.

O diagnóstico laboratorial é feito pela medida da atividade colinesterásica do sangue total. Pode-se também proceder à determinação em separado da atividade colinesterásica do plasma (pseudocolinesterase) ou dos eritrócitos (acetilcolinesterase). Após um último contato com os organofosforados o abaixamento da atividade colinesterásica plasmática pode permanecer por 30 dias, e o da atividade colinesterásica eritrocitária por 90 dias.

## 11. TRATAMENTO

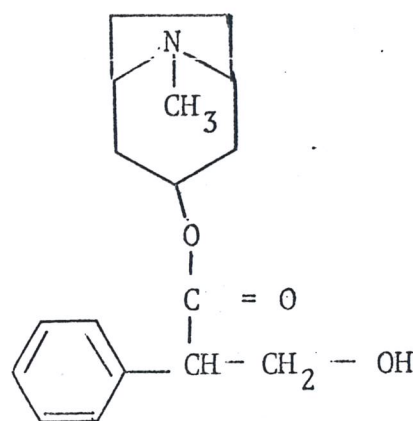
O tratamento da intoxicação por organofosforado compreende:

### a) medidas de reanimação.

Nos casos mais severos de intoxicação é necessário praticar imediatamente a respiração artificial e administrar oxigênio, em virtude do perigo de morte por deficiência respiratória. Às vezes pode ser preciso realizar uma entubação traqueal ou uma traqueostomia.

### b) uso de atropina

A atropina interage com os receptores da acetilcolina tornando-os insensíveis às grandes quantidades acumuladas do neurotransmissor. A atropina atua nos receptores dos órgãos efetores parassimpáticos e no SNC, enquanto apresenta pouca ação nos gânglios autonômicos e praticamente nenhuma ação na junção neuromuscular. Portanto a atropina reverte os efeitos muscarínicos da ACh, mas é pouco eficaz contra os seus efeitos nicotínicos.



atropina

Para reverter os efeitos dos inibidores da acetilcolinesterase a atropina deve ser administrada até produzir sinais claros de atropinização (midríase, taquicardia, secura das mãos e da boca, calor e rubor da pele). A atropina é especialmente útil para antagonizar a constricção e a excessiva secreção bronquiolar causadas pelo acúmulo da ACh e que representam uma grande ameaça à vida.

É importante acentuar que apesar de a atropina ser um antídoto eficaz, ela não tem qualquer ação sobre a lesão bioquímica fundamental. A atropina jamais deverá ser administrada a título preventivo, devido ao risco, neste caso, de mascarar uma intoxicação.

#### c) reativação da acetilcolinesterase

São utilizados como reativadores da enzima as oximas, destacando-se o metilsulfonato de pralidoxima (sulfametilato de N-metil-alfa-piridilaldoxima), dispensável no Brasil sob o nome comercial de Contrathion.

#### d) Descontaminação

Retirar as vestimentas; lavar a pele com água e sabão; proceder à lavagem estomacal ou à administração de eméticos em casos de ingestão (excluindo quando o paciente apresenta convulsões ou está em coma). Lavagem dos olhos em caso de contaminação ocular.

O sulfato de atropina e os derivados de oximas reat<sup>87</sup>ivadores da colinesterase são utilizados no tratamento das intoxicações por inseticidas organofosforados. O sulfato de atropina atua nos sintomas muscarínicos ou parassimpaticomiméticos como antídoto farmacológico, combatendo os efeitos do excesso de acetilcolina no organismo. Já os derivados de oximas reativadores da colinesterase (Contrathion, 2 - PAM ou cloreto de pralidoxima, Protopam, cloreto de Toxogonina). agem como antídotos químicos por liberarem as colinesterases de suas ligações com os inseticidas organofosforados.

Em caso de intoxicação de grau médio por inseticidas organofosforados sem sinais de insuficiência respiratória mas com nítidos sintomas periféricos, os pacientes devem receber 2 a 4mg de sulfato de atropina IM ou IV e 1 frasco de 200 mg de Contrathion (metanossulfonato de pralidoxima) lentamente por via intravenosa, de preferência em gota a gota com soros. Novas doses de 1 a 2 mg de sulfato de atropina devem ser administradas por via intravenosa ou intramuscular, cada 10 a 30 minutos, conforme a gravidade do caso e as respostas à primeira dose.

Em crianças (abaixo de 12 anos) administra-se atropina em doses de 0,05 mg/Kg de peso corpóreo, repetidas cada 10 a 30 minutos.

O Contrathion pode ser repetido, sempre por via intravenosa lenta, em doses de 200 mg, para adultos, cada 4 a 6 horas, até completar 1 a 2 g por dia. O tratamento deve ser prolongado durante os 3 primeiros dias. Para as crianças as doses devem ser reduzidas proporcionalmente.

O cloreto de pralidoxima (2-PAM) pode ser utilizado em doses de 1 a 2 g, para adultos, por via intravenosa lenta, à razão de 100 a 300 mg/minuto, com repetição da dose de 1 g após cada 3 a 6 horas. A Toxogonina é outro reativador da colinesterase que pode ser administrado em doses de 250 mg por dia, para adultos, por via intravenosa ou mesmo por via intramuscular, nos casos urgentes.

Quando surgem dificuldades respiratórias e convulsões, além do tratamento citado anteriormente as vias aéreas devem ser mantidas livres de secreções e faz-se a respiração artificial quando necessária. Deve-se evitar a respiração boca a boca nos casos de suspeita de intoxicação por via oral, pois os resíduos junto à boca, tanto do material ingerido como dos vômitos, podem conter quantidades perigosas do inseticida. O sulfato de atropina não deve ser aplicado em pacientes cianóticos enquanto perdurar a cianose, pois isto poderia levar à fibrilação ventricular.

Nos casos de intoxicações graves, 4 a 6 mg de sulfato de atropina devem ser aplicados inicialmente, por via intravenosa, continuando-se a administração repetidamente de 2 mg de sulfato de atropina, com 5 a 10 minutos de intervalo quantas vezes forem necessárias para manter a atropinização completa.

Devem ser cuidadosamente observadas as condições do paciente, inclusive sua respiração, pressão arterial, frequência de pulso, salivação e ocorrência de convulsões, que servirão de guia para a administração posterior de atropina. Há casos descritos na literatura em que mais de 100 mg de sulfato de atropina foram administrados durante as primeiras 24 horas. Usualmente, entretanto, não é necessário exceder a 50 mg. Nas intoxicações por praguicidas organofosforados há ampla tolerância à atropina, que pode ser aplicada em doses consideradas como perigosas em outras situações; por conseguinte, nos casos suspeitos é indispensável estabelecer o diagnóstico de certeza, com doseamento do tepr da colinesterase sanguínea. Com a repetição das doses de atropina de 2 mg de cada vez obtém-se, por tempo curto, uma melhoria da respiração e também uma redução da cianose e das crises de convulsões.

Deve-se observar cuidadosamente a secreção salivar e a sudorese durante o processo de atropinização para evitar atropinização excessiva. Taquicardia também pode ocorrer durante o processo. O pulso não deve ultrapassar 120 batimentos por minuto. Os sinais de atropinização leve incluem: dilatação transitória da pupila, taquicardia, mucosas secas, desaparecimento da sialorréia e dos suores.

Se possível, amostras de sangue devem ser retiradas antes e durante o tratamento, para doseamento do teor da colinesterase, a fim de verificar o aumento da atividade desta enzima como consequência de sua liberação pela atuação dos reativadores (Contrathion, 2-PAM, Protopam e Toxogonina). Nos casos de intoxicações recentes a reativação da atividade da colinesterase sanguínea pode ser observada em 1 hora após a administração dos reativadores; entretanto, nos casos em que os pacientes chegam tarde para o tratamento - após 36 horas do início - os reativadores da colinesterase são menos eficientes.

É indispensável observar cuidadosamente as condições do paciente que poderão conduzir a uma absorção retardada, pois, a maioria das intoxicações ocorre por exposição cutânea ou por ingestão dos inseticidas organofosforados.

É importante manter o paciente sob observação rigorosa, no mínimo, durante os 3 primeiros dias.

Além do tratamento com os antídotos específicos é indispensável instituir também o tratamento sintomático, restabelecer o equilíbrio eletrolítico e administrar antibióticos para prevenir a intercorrência de pneumonia consequente à aspiração do tóxico.

São contra-indicados a morfina, a aminofilina e os tranquilizantes (ALMEIDA et alii., 1980).

ALMEIDA et alii., 1980.

## 12. CONTROLE DA EXPOSIÇÃO HUMANA AOS INSETICIDAS ORGANOFOSFORADOS

Em termos ocupacionais o controle da exposição de trabalhadores aos inseticidas organofosforados pode ser conseguido através de medidas técnicas (exaustão de ar adequada nos locais de síntese, formulação e envazamento, etc.), medidas de higiene pessoal (não comer, não fumar, não beber nos locais de trabalho, lavar mãos e rosto antes de se alimentar, etc.), medidas de higiene ocupacional (uso de equipamento de proteção individual, etc.), medidas de ordem médica (exames clínicos, determinações laboratoriais das atividades das colinesterases e/ou de produtos de biotransformação de inseticidas organofosforados na urina).

Ainda que a determinação da atividade colinesterásica do plasma ou dos eritrócitos não seja diretamente relacionada com a aparição dos sintomas da intoxicação, a inibição destas enzimas segue uma evolução mais ou menos paralela àquela da acetilcolinesterase verdadeira do SN. Em consequência, a atividade colinesterásica do sangue pode ser utilizada como um índice da atividade colinesterásica de outros tecidos. É necessário ressaltar, entretanto, que a atividade colinesterásica do sangue varia de um a outro indivíduo, e ainda no indivíduo de um momento a outro, apresentando um valor médio. Assim, a redução da atividade colinesterásica de 20% em relação ao valor médio pode ser considerada significativa. Tal redução indica exposição excessiva a organofosforados, mas não implicará necessariamente em sintomas da intoxicação. As manifestações tóxicas normalmente acontecem quando a atividade colinesterásica do sangue está reduzida a menos de 50% do seu valor normal.

Existem vários métodos para se determinar a atividade colinesterásica do sangue total, ou do plasma, ou dos eritrócitos. Entre eles destaca-se um bastante usado pela Organização Mundial da Saúde por ser prático, rápido, e exequível em condição de campo. Trata-se do método de Edson, empregando o comparador colorimétrico de Lovibond. Há métodos que empregam papéis adsorventes impregnados com reativos específicos que permitem dosar a atividade colinesterásica do plasma ou do soro mediante comparação da cor formada no papel com uma escala de cores (Acholest e Merckgnost).

Outros métodos mais precisos, como o de Michel (eletrométrico), o de Ellman, o de Nabb-Whitfield, para serem efetuados tem necessidade de maior sofisticação laboratorial.

Na Tab. 13 são apresentados alguns valores de atividade de colinesterásica reportados como normais segundo os diferentes autores e métodos analíticos.

TABELA 13 - ATIVIDADE DAS COLINESTERASES CONFORME DIFERENTES MÉTODOS

Método	Valores encontrados
EDSON (com comparador colorimétrico Lovibond), com sangue total; valores expressos em porcentagem em relação à população normal	Normais: 75 a 100% Provável exposição: 50 a 75% Exposição grave: 25 a 50% Exposição muito perigosa: 0 a 25%
MICHEL - determina-se o pH da amostra no início e ao final da incubação com o substrato ACh e expressa-se o $\Delta$ pH após 1 hora de reação	Normais: plasma { média 0,9, variação 0,4 a 1,6 0,7 <sup>a</sup> homens 0,95 <sup>b</sup> homens, 0,61 <sup>b</sup> mulheres 1,11 <sup>c</sup> eritrócitos { média 0,75, variação 0,4 a 1,1 0,75 <sup>a</sup> homens 0,76 <sup>b</sup> homens, 0,75 <sup>b</sup> mulheres 0,83 <sup>c</sup>
NABB e WHITFIELD - com determinação da quantidade de enzima presente; valores expressos em micro-mol/min/ml	Normais: plasma { média 4,9 variação 3,2 a 6,8 eritrócitos { média 13,2 variação 11,1 a 16,0
ACHOLEST, com papéis adsorventes contendo reativos e indicadores coloridos; somente para plasma ou soro sanguíneo; valores expressos em minutos decorridos entre o início da prova e a igualdade de cor entre o papel padrão e o da amostra	atividade aumentada: até 5 min. atividade normal: de 6 a 18 min. atividade diminuída: de 18 a 35 min. atividade muito baixa: acima de 36 min.
MERCKGNOST, com papéis adsorventes contendo reativos e indicadores coloridos; valores expressos em unidades arbitrárias correspondentes à variação da cor do papel após 6 minutos de reação	normais: 3 ou mais unidades

Fontes: ALMEIDA et alii, 1980

<sup>a</sup>MICHEL, 1949

<sup>b</sup>RIDER et alii, 1957

<sup>c</sup>SIQUEIRA et alii, 1978

Os níveis de colinesterase em pessoas não expostas ocupacionalmente apresentam grande variabilidade individual, com desvios de até 40% para a enzima plasmática e 25% para a eritrocitária (AUGUSTISSON, 1955; RIDER, 1957; WILLS, 1972).

Também são observadas pequenas flutuações diárias num mesmo indivíduo. Tais fatores causam problemas na avaliação da diminuição de atividade devido à exposição ocupacional ao organofosforado quando faltam os valores anteriores à exposição ou quando os exames toxicológicos são realizados com grandes intervalos de tempo. Determinações únicas tem pouco significado, mesmo com valores dentro dos normais (LONG, 1975).

Ocorre um declínio paralelo da colinesterase plasmática e eritrocitária na exposição humana, mas para a avaliação do grau da exposição deve-se fazer determinação das duas enzimas, uma vez que a pseudocolinesterase é afetada mais precocemente e também é mais rapidamente regenerada do que a eritrocitária (HENRY; 1969).

Pessoas expostas ocupacionalmente aos inseticidas organofosforados podem apresentar grande variação na inibição da pseudocolinesterase por causas não relacionadas com a exposição propriamente dita. Entre esses fatores temos (BERGMEYER, 1974; HENRY, 1969; SUNSHINE, 1975):

- estados patológicos como: câncer, cirrose, hepatite, anemias diversas (perniciosa, hemolítica), enfarte, úlcera duodenal, pancreatite, dermatomiosites, infecções agudas e crônicas, má nutrição, coxexia;
- fármacos como: fisostigmina, neostigmina, sulfatos, fluoretos, oxalatos, citratos, oximas e derivados da amônia quaternária, fenotiazínicos, atropina, hiosciamina, escopolamina, hormônios estrogênicos, codeína, cafeína e barbitúricos;

- causas genéticas: de 3 a 5% da população apresentam 94 níveis baixos e persistentes da pseudocolinesterase.

Uma diminuição da atividade da colinesterase eritrocitária não acompanhada de sinais e sintomas de intoxicação é regularmente encontrada em indivíduos expostos aos organofosforados. Geralmente, os sintomas são mínimos em condições de exposição contínua moderada que conduzem à inibição leve porém persistente da AChE. (SUMMERFORD, 1976).

O estabelecimento de um valor crítico da atividade enzimática, indicativo do perigo potencial, tem recebido atenção mas não está ainda definitivamente proposto. Podem ser esperados graves efeitos quando a atividade enzimática está abaixo de 50% do valor normal. Existe uma aceitação geral de que uma diminuição da atividade em 25% é indicativa de que os trabalhadores devem evitar novas exposições aos organofosforados (DE BRUIN, 1976). Se a intoxicação não for fatal, os valores da enzima podem ser regenerados. Sem aplicação de reativadores o processo é lento, não excedendo 1,5% ao dia.

Além da determinação da colinesterase, o controle laboratorial da exposição a um determinado inseticida organofosforado pode ser realizado pela determinação do metabólito na urina. Por exemplo, a determinação do p-nitrofenol (conjugado ou livre) em casos de exposição ao parathion. LAUWERYS (1980) sugere para este parâmetro um limite de tolerância biológico (LTB) na exposição ocupacional de 100 µg/L de urina, enquanto o mesmo autor propõe como LTB para o abaixamento da colinesterase no plasma ou nos eritrócitos o valor de -50%.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, A. Laboratory evaluation of organophosphate and new synthetic pyrethroid insecticides against pestiferous Chironomid midges of central Florida. Mosq. News, 41: 157 - 161, 1981.
- ALI, A. & MULLA, M.S. The IGR diflubenzuron and organophosphorus insecticides against nuisance midges in Man-Made Residential Recreational Lakes. J. Econ. Entomol., 70: 571 - 7, 1977.
- ALI, A. & MULLA, M.S. Activity of organophosphate and synthetic pyrethroid insecticides against pestiferous midges in some southern California flood control channels. Mosq. News, 40: 593 - 7, 1980.
- ALMEIDA, W.F. Intoxicações acidentais humanas por inseticidas. 2ª ed. São Paulo, Publicação do Instituto Biológico, nº 120, 1967. p. 3 - 28.
- ALMEIDA, W.F.; MELLO, D.; PUGA, F.R. & GAETA, R. Intoxicações profissionais por pesticidas. In: MENDES, R. Medicina do trabalho - doenças profissionais. São Paulo, Sarvier, 1980. p. 511 - 69.
- ANDERSON, C.A. Guthion<sup>R</sup> (Azinphos methyl) organophosphorus insecticides Residue Reviews, 51:123 - 180, 1974.
- ARMAND, J. Antídotes et intoxications aiguës. Lyon, Masson, 1971. p. 85 - 95.

- AUGUSTINSSON, K.B. The normal variation of human cholinesterase activity. Acta physiologica Scand., 35: 40 - 52, 1955.
- BAYER PFLANZENSCHUTZ LEVERKUSEN Gusathion A. Informações técnicas, 1969.
- BAYER PFLANZENSCHUTZ LEVERKUSEN. Lebaycid. Informações técnicas, 1970.
- BAYER PFLANZENSCHUTZ LEVERKUSEN (BAY SRA 5172). Tamaron. Informação técnica, 1979, p. 1 - 19.
- BERGMEYER, V.I. Methods of enzymatic analysis. 2ª ed. New York, Academic Press, 1974. v. 1, p. 831 - 854.
- BLUZAT, R.; RODRIGUES RUIZ, F.J. & SEUGÉ, J. Toxicité aigüe de 5 agents polluants sur 4 espèces d'invertébrés habitant les eaux douces. C.R. Acad. Paris, t. 283. série D, 1976. p. 1089 - 92.
- BLUZAT, R. & SEUGE, J. Effects de trois insecticides (Lindane, Fenthion et Carbaril): Toxicité aigüe sur quatre espèces d'invertébrés Limniques, toxicité chronique chez le Mollusque pulmoné Lymnea. Environ. Pollut., 18: 51 - 70, 1979.
- BULL, DON L. Fate and efficacy of acephate after application to plant and insects. Biological Abstract, 68(5): 2750, 1979.
- BYSTRICKY, L.M.; MICHALEK & KURUC, L. For chromatographic determination of acephate in technical products and in the formulations. Biological Abstract, 72(10): 6770, 1981.

- CALABRESI, A.J. & ASTOLFI, E.A. Toxicologia, Buenos Aires, Kapeluz, 1972. p. 224 - 228.
- CHIN, Y.N. & SUDDERUDDIN, K.I. Effect of methamidophos on the growth rate and esterase activity of the common carp. Cyprinus carpio L. Environ. Pollut., 18 : 213 - 220, 1979.
- DE BRUIN, A. Biochemical toxicology of environmental agents. New York, Elsevier, 1976. p. 981 - 1005.
- ETO, M. Organophosphorus pesticides: organic and biological chemistry. Cleveland, CRC Press, 1974. p. 1159- 88.
- ETO, M.; OKABE, S.; OZOE, Y. & MAEKAWA, K. Oxidative activation of O,S-Dimethyl phosphoramidothiolate. Pestic. Biochem. Physiol., 7: 367 - 377, 1977.
- FARM CHEMICALS HANDBOOK. Baytex. Farm chemicals magazines 68<sup>th</sup>, 1982. p. C33 - C34.
- FILIMONOVA, Z.I. Effect of Baytex on some members of the aquatic fauna. Karelia Institute of Biology of Southern Seas, Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Sevastopoli, 1972. p. 39 - 44.
- FITZPATRICK, G.E. & BOGAN, M.D. Residue dynamics of acephate and methamidophos in urban dooryard citrus foliage. Biological Abstracts, 71(2): 1439, 1981.
- FOX, I. Fenthion resistance in Aedes aegypti from selection pressure on larvae. Mosq. News, 37:452 - 454, 1977.

- GEEN, G.H.; HUSSAIN, M.A.; OLOFFS, P.C. & McKEOWN, B.A. Fate and toxicity of acephate (Orthene) added to a coastal British Columbia, Canada, stream. Biological Abstract., 72(10): 7248, 1981.
- GLADNER, J.A. & LAKI, K. The active site of thrombin. J. Amer. Chem. Soc., 80: 1263, 1958.
- GLOGOWSKI, K.; WELTER, M.; CZAPLICKI, E. & WITKOWSKI, W. Studies of the degradation rate of fenthion residues in apples, plums and sweet cherries sprayed with Lebaycid<sup>R</sup>. Pflanzenschutz Nachrichten Bayer, 2: 156 - 166, 1974.
- HAZETFINE, W. Crayfish mortality with Baytex. Mosq. News, 23: 350, 1963.
- HENRY, R.J. Química Clínica: bases y principios. Barcelona, Ed. Jims, 1969. v.2, p. 600 - 608.
- HERBERT, E.W. & PERKINS, P.V. Comparative tests of five insecticide against Aedes albopictus larvae from south Vietnam. Mosq. News, 33: 76 - 78, 1973.
- HURLBERT, S.H. Secondary effects of pesticides on aquatic ecosystems. Res. Rev., 57: 86, 1975.
- HYDORN, S.B.; RABENI, C.F.; JENNINGS, D.T. Effect of forest spraying with acephate insecticide on consumption of spiders by brook trout (Salvelinus fontinalis). Can. Entomol., 111: 1185 - 1192, 1979.
- JAUCH, D. Gill lesions in cichlid fishes after intoxication with the insecticide Fenthion. Experientia, 35: 371 - 372, 1979.

- JOHNSON, C.R. The effects of sublethal concentration of five organophosphorus insecticide on temperature tolerance, reflexes, and orientation in Gambusia affinis affinis (Pisces : Poecilidae). Zool J. Limnean Soc., 64: 63-70, 1978.
- KILBY, B.A. & YOVATT, G. Reaction of trypsin with organic phosphates inhibitors. Biochem. Biophys. Acta., 8: 112 - 113, 1952.
- KLAVERKAMP, J.F. & HOB DEN, B.R. Brain acetylcholinesterase inhibition and hepatic activation of acephate and fenitrothion in rainbow trout (Salmo gairdneri). Can. J. Fish Aquatic Sci., 37: 1450 - 1453, 1980.
- KLIN E, D.L.; HAILE, D.G. & BALDWIN, K.F. Wind tunnel tests with seven insecticide against adult Culicoides mississippiensis Hoffman. Mosq. News, 41: 745 - 747, 1981.
- KLING, D. Total atresia of the ovaries of Tilapia leucosticta (Cichlidae) after intoxication with insecticide Lebaycid<sup>R</sup>. Experientia, 37: 73 - 74, 1981.
- KOROLKOVAS, A. Fundamentos de farmacologia molecular - base para planejamento de fármacos. São Paulo, Edart-EDUSP, 1974. p. 275 - 6.
- LARINI, L. Toxicologia dos inseticidas. São Paulo. Sarvier. 1979. 172 p.
- LAUWERYS, R. (& LAVENNE, F.). Précis de toxicologie industrielle et des intoxications professionnelles. Gembloux, Ed. J. Duculot, 1972. p. 458 - 68.

- LAUWERYS, R. Occupational toxicology. In: CASARETT, L.J. & DOULL, J. Toxicology - the basic science of poisons. New York, McMillan, 2<sup>o</sup> ed. 1980. p. 706.
- LEWIS, L.F.; CHRISTENSON, D.M. & EDDY, G.W. Results of tests with Dursban<sup>R</sup> and Fenthion for the control of mosquito larvae in log ponds of western Oregon. Mosq. News, 26: 579 - 580, 1966.
- LONG, K.R. Cholinesterase activity as a biological indicator of exposure to pesticides. Inst. Arch. Occup. Environ. Hlth., 36: 75 - 86, 1975.
- MARICONI, F.A.M. Inseticidas e seu emprego no combate às pragas. v.II. São Paulo, Liv. Nobel S.A., 1976. p. 28.
- MARICONI, F.A.M. Inseticidas e seu emprego no combate às pragas. 3ed.vI. São Paulo, Liv. Nobel S.A., 1977. p. 168 - 9 ; 173 - 4.
- MARTIN, H. & WORTHING, C.R. eds. Pesticide Manual 5<sup>th</sup> ed. London, Crop Protection Council, 1977. 595p.
- MATSUMURA, F. Toxicology of insecticides. New York, Plenum Press, 1975. 503 p.
- MELLO, D.; PUGA, F.R. & BENINTENDI, R. Intoxicações provocadas por produtos resultantes da degradação do diazinon, em seu uso como carrapaticida. O Biólogo, 38(5): 136 - 39, 1972.
- MICHEL, H.O. An eletrometric method for the determination of red blood cell and plasma cholinesterase activity. J. Lab. Clin. Med., 34: 1564 - 8, 1949.

- MOUNTER, L.A. & SHIPLEY, B.A. The inhibition of plasmin by toxic phosphorus compounds. J. Biol. Chem., 231: 855 - 861, 1958.
- MULLA, M.S.; ISAAK, L.W. & AXELROD, H. Field studies on the effects of insecticides on some aquatic wildlife species. J. Econ. Entomol., 54(2): 184 - 188, 1963.
- MURPHY, S.D. Pesticides. In: DOULL, J.; KLAASSEN, C.D. & AMUR, M.O. eds. Casarett and Doull's toxicology - the basic science of poisons. 2nd ed. New York, MacMillan Pub. Co., 1980. p. 357 - 408.
- NIESSEN, H.; TIETZ, H. & FRESSE, H. Sobre la presencia de productos de transformación biológicamente activos de la sustancia activa S1752 en el empleo del Lebaycid<sup>R</sup>. Pflanzenschutz Nachrichten Bayer, 15: 133 - 155, 1962.
- OMS. Evaluation de quelques résidus de pesticides dans les denrées alimentaires. Residues de Pesticides n°1, 1974, p. 124-185.
- OMS. Fenthion. Data sheets on pesticides n° 23, 1976.
- PATTERSON, R.S. & VONWINDEGUTH, D.L. The effects of Baytex on some aquatic organisms. Mosq. News., 24: 46 - 49, 1964a.
- PATTERSON, R.S. & VONWINDEGUTH, D.L. The use of Baytex as midge larvicide. Mosq. News., 24: 393 - 396, 1964b.

- RABENI, C.F. & STANLEY, J.G. Operational spraying of acephate to suppress spruce budworm has minor effects on stream-fishes and invertebrates. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 23: 327 - 334, 1979.
- RETTICH, F. The susceptibility of mosquito larvae to eighteen insecticides in Czechoslovakia. Mosq. News, 37: 252 - 257, 1977.
- REYMONDS, T.M. Pollutional effects of agricultural insecticides and synthetic detergents. W. & S.W., 1963. p. R151 - R154.
- RIDER, J.A.; HODGES, J.L.; SWADER, J. & WIGGINS, A.D. Plasma and red cell cholinesterase in 800 health blood donors. J. Lab. Clin. Med., 50: 376, 1957.
- ROBINSON, C.P. & BEIERGROHSLEIN, D. Cholinesterase inhibition by methamidophos and its subsequent reactivation. Pest. Bioch. Phys., 13: 267 - 273, 1980.
- SEUGÉ, J. & BLUZAT, R. Action de pesticides chez des insectes en fonction de leur état physiologique: Etude de 2 insecticides et d'un mélange d'herbicides chez les larves aquatiques de Cloeon (Ephemeropteres). Hidrobiologia, 62: 47 - 53, 1979.
- SEUGÉ, J. & BLUZAT, R. Toxicité a long terme d'un insecticide organophosphore (Fenthion) chez le mollusque Lymnaea stagnalis L. Hidrobiologia, 76: 241 - 248, 1980.

- SIQUEIRA, M.E.P.B.de Praguicidas In: AZEVEDO, F.A. de & DELLA ROSA, H.V. coords. Postila de toxicologia ocupacional. 2º ed. São Paulo, 1982. p. 461 - 96.
- SIQUEIRA, M.E.P.B.de; FERNÍCOLA, N.A.G.G.de & BORGES, E.L. Determinação dos níveis normais de colinesterase plasmática e eritrocitária. Rev. Saúde Publ., 12: 340 - 4, 1978.
- STEVENS, L.F. & STROUD, R.F. Control of mosquito adults and larvae with ultra-low-volume aerial applications of Baytex and Baytex-Baygon mixture. Mosq. News, 26: 124 - 128, 1966.
- STEVENS, L.F. & STROUD, R.F. Control of mosquito adults and larvae with ultra-low-volume aerial applications of Baygon<sup>R</sup> and Baygon-Baytex<sup>R</sup> mixture. Mosq. News, 27: 482 - 485, 1967.
- SUMMERFORD, W.J. et alii., In: DE BRUIN, A. Biochemical toxicology of environmental agents. New York, Elsevier, 1976. p. 1001.
- SUNSHINE, I. Methodology for analytical toxicology. Cleveland, CRC Press, 1975. p. 107 - 108.
- SUTHERLAND, D.J. Susceptibility of New Jersey mosquito larvae to DDT, e Abate e Baytex. Mosq. News, 31: 482-487, 1971.
- SZETO, S.Y.; MACCARTHY, H.H.; OLOFFS, P.C. & SHEPHERD, R.F. The fate of acephate and carbaryl in water. Biological Abstract, 69(7): 5059, 1980.
- \* TUCKER, R.K. & CRABTREE, D.G. Handbook of toxicity of pesticides to wildlife. Denver, Colo. Bureau of Sports Fisheries and Wildlife. Resource Publication nº 84, 1970.

WEBB, E.C. The action of alkyl fluorophosphonates on estera  
ses and other enzymes. Biochem. J., 42: 96 - 98, 1948.

WHO. Evaluation of some pesticide residues in food,  
WHO Pesticide Residue Series, n°1, Geneva, 1972.

WILLS, J.H. The measurement and significance of changes in  
the cholinesterase activities of erythrocytes and plasma in  
man and animals. CRC crit. Rev. Toxicol., 1: 153 - 202 ,  
1972.

ZINKL, J.G.; JESSUP, D.A.; BISCHOFF, A.I.; LEW, T.E. & WHEEL  
DON, E.B. Fenthion poisoning of wading birds. J.  
Wildlife Dis. , 17: 117 - 119, 1981.

HERBICIDAS

METRIBUZINA

PARAQUAT

## TOXICOLOGIA DOS HERBICIDAS TRIAZÍNICOS: METRIBUZINA

## 1. INTRODUÇÃO

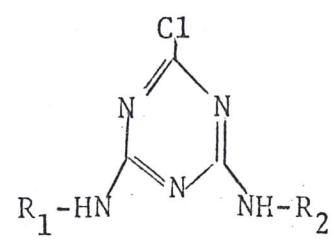
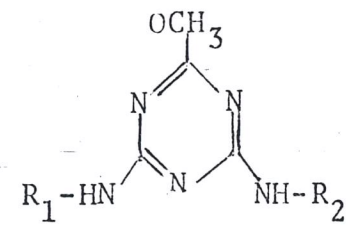
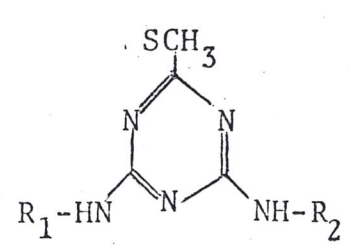
Entre os compostos heterocíclicos com três heteroátomos no anel, sejam estes de nitrogênio, nitrogênio e enxôfre ou nitrogênio e oxigênio, ocorre um certo número de compostos com atividade biocida, sendo que alguns deles são amplamente utilizados na agricultura como fungicidas, herbicidas e esterilizantes do solo. Deste grupo de compostos, os derivados da triazina simétrica (*s*-triazina) são usados para controle de ervas daninhas em uma grande variedade de culturas agrícolas, bem como em indústrias, aeroportos e estradas de ferro (MELNIKOV, 1971).

Os primeiros herbicidas derivados da triazina foram sintetizados e ensaiados em 1952 nos laboratórios da I.R. Geigy S.A., Basiléia (KNUSLI, 1970). A partir de então três principais classes se originaram: as cloro, as metoxi e as metiltiotriazinas (GAST, 1970) (Tab.1). As clorotriazinas foram as primeiras a apresentar atividade herbicida satisfatória, destacando-se a simazina por seu efeito duradouro e sua alta seletividade, embora, em doses elevadas ela possa ser usada como herbicida não seletivo (BUCHER, 1972), e a atrazina pela maior hidrossolubilidade e maior atividade após-emergência.

As metoxitriazinas se caracterizam por solubilidade em água relativamente elevada, atividade sobre a folhagem e baixa seletividade de cultura, sendo que, por estas razões, a atratona e a prometona são utilizadas como herbicidas industriais (GAST, 1970).

O grupo das triazinas que revela a maior variedade é o das metiltiotriazinas. Comparadas às outras triazinas, as metiltio tem um tempo de atividade mais curto no solo e podem ser aplicadas numa maior gama de culturas. Elas são muito ativas como herbicidas em períodos de após-emergência. Várias metiltiotriazinas tem

TABELA 1 - FÓRMULAS GERAIS DAS s-TRIAZINAS

CLASSE	FÓRMULA GERAL
Clorotriazinas	
Metoxitriazinas	
Metiltiotriazinas	

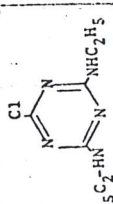
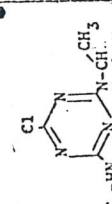
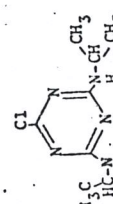
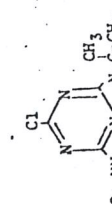
sido sintetizadas e seus usos cobrem numerosas aplicações, de crucíferas ao abacaxi. Entre estas herbicidas, a prometrina é o mais polivalente. Combinações de metil tiotriazinas com simazina e atrazina são usadas comercialmente. A prometrina é combinada com a simazina para a luta contra as ervas daninhas na cultura da batata, e com a atrazina para os cereais (GAST, 1970).

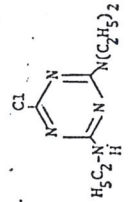
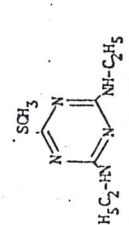
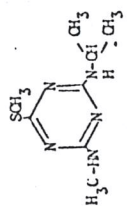
Os usos principais e as propriedades de vários herbicidas derivados da s-triazina são apresentados na Tab. 2. As formulações destes compostos e os usos que deles se faz na agricultura brasileira são relacionados nas Tabs. 3 e 4.

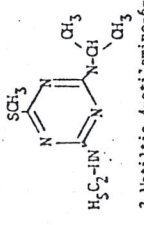
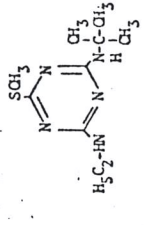
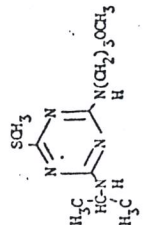
A um grupo mais recente de herbicidas, o das triazinas assimétricas, pertencem as triazinonas, (ARNIK et alii., 1973; RICHARDSON et alii., 1979) que incluem a metribuzina e seus dois análogos 6-isopropil e 6-ciclo-hexil.

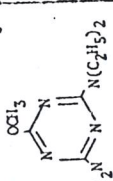
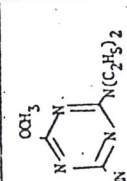
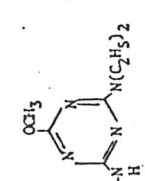
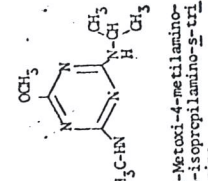
A metribuzina foi introduzida em 1971 pela Bayer, através da marca registrada Sencor<sup>R</sup> (Sencorex<sup>R</sup> na Grã-Bretanha e Sencoral<sup>R</sup> na França) e pela Du Pont sob a marca registrada Lexone<sup>R</sup> (MARTIN & WORTHING, 1977).

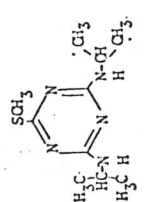
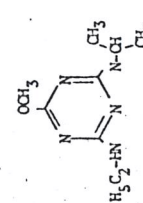
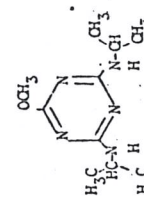
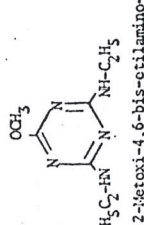
TABELA 2 - NOMES, ESTRUTURAS, USOS E PROPRIEDADES DOS HERBICIDAS TRIAZÍNICOS

Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto Fusão (°C)	Solubilidade (ppm)		Pressão Vapor (mmHg 20°C)	pK
					Água	Solventes Orgânicos		
 <chem>CCN(C)N1=NC(Cl)=NC=N1</chem> 2-Cloro-4,6-bis-etilamino-s-triazina	Simazina	Primatol S (R) EUR. Gesatop (R) EUR. Princep (R) EUA	Controle Geral de ervas daninhas Milho, uvas, pequenos grãos, árvores frutíferas, alfafa, silvicultura	225-5	5		6,1x10 <sup>-9</sup>	1,65
 <chem>CCN(C)N1=NC(Cl)=NC=N1C(C)C</chem> 2-Cloro-4-etilamino-6-isopropilamino-s-triazina	Atrazina	Primatol A (R) EUR. Cesanprim (R) EUR. Aatrex (R) EUA	Controle geral de ervas daninhas Milho, sorgo, uvas, árvores frutíferas, abacaxi, cana de açúcar	173-5	33		3,0x10 <sup>-7</sup>	1,68
 <chem>CC(C)N(C)N1=NC(Cl)=NC=N1C(C)C</chem> 2-Cloro-4,6-bis-isopropilamino-s-triazina	Propazina	Cesamil (R) EUR. Milogard (R) EUA	Sorgo, cenoura, outras umbelíferas	212-4	8,6		2,0x10 <sup>-8</sup>	1,85
 <chem>CCN(C)N1=NC(Cl)=NC=N1C(C)(C)C</chem> 2-Cloro-4-etilamino-6-terbutilamino-s-triazina		Primatol N 50 (R) EUR.	Controle geral de ervas daninhas	177-9	8,5		1,1x10 <sup>-6</sup>	

Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto de Fusão (°C)	Solubilidade (ppm)		Pressão de Vapor (mm Hg 29,5°K)	pK
					Água	Solventes Orgânicos		
 <chem>CCN(CC)N1=NC(Cl)=NC=N1</chem> 2-Cloro-4-etilamino-6-dietilamino-5-triazina	Tricetazina	Gesafloc (R) Jap.	Crisântemos	102-4	20	muito solúvel	-	1,88
 <chem>CCN(CC)N1=NC(S(=O)(=O)C)=NC=N1</chem> 2-Metiltio-4,6-bis-etilamino-5-triazina	Simetrina	Oy-Bon (R) Jap.	Arroz	81-2,5	450	muito solúvel.	7,1x10 <sup>-7</sup>	-
 <chem>CC(C)N1=NC(C)=NC=N1</chem> 2-Metiltio-4-metilamino-6-isopropilamino-5-triazina	Desmetrina	Semeron (R) EUR.	Crucíferas	84-6	580	muito solúvel	1,0x10 <sup>-6</sup>	3,08

Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto de Fusão (°C)	Solubilidade (ppm)		Pressão de Vapor (mm. Hg 295°K)	pk
					água	solventes orgânicos		
 <p>2-Metil-4-etilamino-6-isopropilamino-s-triazina</p>	Ametrina	Gesapax (R) EUR.	Açúcar de Cana, abacaxis	84-6	193	muito solúvel	$8,4 \times 10^{-7}$	3,12
 <p>2-Metil-4-etilamino-6-terbutilamino-s-triazina</p>	Terbutrina	Igran (R) EUR. e EUA	Pequenos grãos	104-5	58	muito solúvel	$9,6 \times 10^{-7}$	-
 <p>2-Metil-4-isopropilamino-6-p-metoxipropilamino-s-triazina</p>	Netoprotri na	GESARAN (R) EUR.  GESARAN (R) EUR.	Pequenos grãos Linho	68-70	320	muito solúvel	-	5,03

Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto de Fusão (°C)	Solubilidade (ppm)		Pressão de Vapor (mm Hg 29,5°K)	pk
					Água	Solventes Orgânicos		
 <p>2-Metoxi-4,6-bis-dietilamino-2-norotazona</p>								4,76
 <p>2-Metoxi-4-etilamino-6-dietilamino-2-triazina</p>					40			4,51
 <p>2-Metoxi-4-isopropilamino-6-dietilamino-2-triazina</p>	Ipatona				100			4,54
 <p>2-Metoxi-4-metilamino-6-isopropilamino-2-triazina</p>	Norazona				3500			4,15

Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto de Fusão (°C)	Solubilidade (g/m)		Pressão de Vapor (mmHg 293°K)	pK
					Água	Orgânicos		
 2-Metiltio-4,6-bis-isopropilamino-s-triazina	Prometrina	Gesagard (R) EUR. Caparol (R) EUA	Algodão, aipo, legumes, sementes gordurosas, coucuras, arroz, girasol	118-20	48	muito solúvel	$10 \times 10^{-6}$	3,05
 Atraton	Atraton	Gesatam (R) Africa	Sisal, café, açúcar de cana, controle geral de ervas daninhas	94-6	1654	muito solúvel	$2,9 \times 10^{-6}$	4,20
 2-Metoxi-4,6-bis-isopropilamino-s-triazina	Prometona	Primatol 0 (R) EUR. Pramitol (R) EUA	Controle geral de ervas daninhas	91-2	750	muito solúvel	$2,5 \times 10^{-6}$	4,3
 2-Metoxi-4,6-bis-etilamino-s-triazina	Simetona				3200			4,57

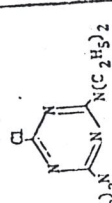
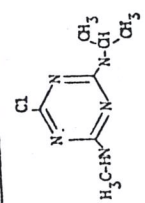
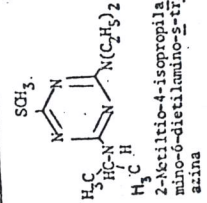
Denominação e Estrutura Química	Nome Comum	Nome Comercial	Usos Principais	Ponto de Fusão (°C)	Solubilidade (ppm)		Pressão de Vapor (mm Hg 20°C)	px
					Água	Solventes Orgânicos		
 <p>(H<sub>5</sub>C<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N<sub>2</sub>C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>(Cl)            2-Cloro-4,6-bis-diethylamino-1,3,5-triazina</p>	Clorazina				9			1.74
 <p>H<sub>3</sub>C-NH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>(Cl)            2-Cloro-4-metilamino-6-isopropilamino-1,3,5-triazina</p>	Norazina				260			
 <p>SO<sub>3</sub>H            H<sub>3</sub>C-NH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-N(CH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>N<sub>3</sub>            2-Metil-4-isopropilamino-6-diethylamino-1,3,5-triazina</p>								4.43

TABELA 3 - FORMULAÇÕES DE HERBICIDAS TRIAZÍNICOS DISPONÍVEIS NO COMÉRCIO BRASILEIRO

Nome Comercial	Nome Genérico	Formulação	Concentração	Fabricante
Bladex	Cianazina	Pó molhável	80%	Shell
Gesagard	Prometrina	Pó molhável	50 e 80%	Ciba-Geigy
Gesapax	Ametrina	Pó molhável	50 e 80%	Ciba-Geigy
Gesaprim	Atrazina	Pó molhável	50 e 80%	Ciba-Geigy
Gesatop	Simazina	Pó molhável	50 e 80%	Ciba-Geigy e Herbitécnica
Primextra*	Primextra	Líquido concentra do	50%	Ciba-Geigy
Sencor	Metribuzina	Pó molhável	70%	Bayer, Du Pont

Fonte: FORSTER & ALVES (1977)

\* Trata-se de mistura de 20% de atrazina e 30% de 2-etil-6-metil-N-(2-metoxi-1-metietil)-cloroacetanilida.

TABELA 4 - USOS DE HERBICIDAS TRIAZINICOS NA AGRICULTURA BRASILEIRA

Herbicida	Dose Kg/ha 1/ha Prod. Form.	Epoca de aplicação	Ervas daninhas controladas	Aplicações e observações
<u>ABACATEIRO</u>				
Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Espécies anuais de folhas largas e gramíneas	Controle por vários meses. Aplicar em solo livre de ervas daninhas e com boas condições de umidade
<u>ABACAXIZEIRO</u>				
Gesapax	2,0-4,0	Após-emergência	Espécies gramíneas perenes	Aplicar em boas condições de crescimento, urdecer uniformemente as folhas. Reaplicar 4 a 6 semanas após aplicação dirigida.
Gesaprim	2,5-5,0	Pre-emergência	Muitas espécies anuais, 10 lhas largas e gramíneas	Aplicar em solo livre de ervas daninhas e com boas condições de umidade. Não aplicar em solo seco.
Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Ervas daninhas de folhas largas e gramíneas anuais	Idem
<u>ALHO</u>				
Gesagard	1,2-2,0	Pré e após-emergência	Muitas espécies de folhas largas e cabins	Logo após o plantio até a germinação de cultura e dos matos. Tem ação de contato com aplicação dirigida.
Gesatop	2,0-5,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas	Poses menores em solos leves ou arenosos; maior dose em solo argiloso ou rico em matéria orgânica

BANANEIRA

Gesapax 1,5-2,5 Após-emergência Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas. Sobre as ervas daninhas pequenas. Fazer pulverização com jato dirigido, boas condições de umidade e intensa agitação

Gesatop 2,5-5,0 Pré-emergência Idem Após o plantio das mudas enquanto a área estiver limpa de matos. Umidade e agitação no tanque são necessárias

Gesapax (+ Karmex) 2,5+2,0 Pré-emergência Idem Não usar em solos arenosos. Tom ação de contato. Usar espalhante adesivo e fonte agitação no tanque

Gesaprim (+ Karmex) 2,5+2,5 Pré-emergência Idem Aplicar em pré-emergência tardia ou após emergência precoce. Adicionar espalhante adesivo. Ervas daninhas com até 5 cm de altura. Não usar em solos arenosos

BATATINA

Sencor ou similar 0,75-1,0 Pré ou após-emergência Algumas gramíneas e muitas folhas largas. Pode ser aplicado tanto em pré como em após emergência ou ambos, mas não exceder 1,0 kg/ha por ano. Fazer irrigação leve após aplicação. Realizar o enfeitamento antes da aplicação porque a superfície do solo não pode ser movimentada.

CACAUZEIRO

Gesatop + Graxoxone	2,0-4,0 + 2,0	Após-emergência dirigida	Gramíneas anuais e perenes	Em plantações de cacau estão lecionadas, aplicação em volta - das plantas para favorecer to- das as operações agrícolas de manejo da cultura. Misturar os produtos no tanque com vigoroso sa agitação da calda. Ação de contato e residual
------------------------	------------------	-----------------------------	-------------------------------	---

CAFEZEIRO

Gesabrim + Gesapax	(2,0 - 2,5) + (0,7 - 2,0)	Após-emergência	Muitas espécies anuais gramíneas e folhas lar- gas	Em toda a área livre. Não atin- gir as folhas do cafeeiro. Após arruação e esparramação
Gesatop	2,0 - 2,5	Pré-emergência	Muitas espécies anuais gramíneas e folhas lar- gas	Aplicação logo após arruação na emergência ou após a emer- gência das ervas más. Aplica- ção na entressafrá após a es- parramação com doses maiores Aplicar em toda a área livre, vigorosa agitação no tanque e boas condições de umidade no solo.
Gesatop + Gesabrim	(2,0-2,5) + (0,7-2,0)	Após-emergência	Idem	Após arruação e esparramação. Não atingir as folhas do ca- feeiro.
Gesatop Z	3,0 - 6,0	Pré e após-emergência	Espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Após arruação e esparramação. Não atingir as folhas do ca- feeiro. Vigorosa agitação no tanque e umidade no solo.

Gesaprim (- Laço)	2,0 + 3,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, gr <sub>1</sub> mincas e folhas largas	Loço após a arruação ou esparg ramação dos cordões. Solo em boas condições de umidade, vi gorosa agitação no tanque.
Gesatop (+ Laço)	1,5 + 3,0	Pré-emergência	Idem	Idem
<u>CANA DE AÇÚCAR</u>				
Gesapax	2,0 - 3,0	Emergência e após- emergência	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas	Aplicação com jato dirigido e com boas condições de umidade
Gesapax + 2,4-Damina 720	2,0 - 3,0 + 3,0	Pré e após- emergência	Idem	Ação perul no controle das ervas daninhas. Boa ação so bre as folhas largas.
Gesapax H	6,0-8,0	Pré e após- emergência	Idem	Aplicar após o plantio da cana planta e após o corte da cana soca. Longo efeito residual. Não aplicar com ven to forte e próximo a culturas suscetíveis como algodão, soja tomate, feijão.
Gesapax Combi	2,5-5,0	Pré-emergência	Idem	Aplicar após o plantio da cana planta ou após o cultivo da ca na soca. Vigorosa agitação no tanque e boas condições de umi dade

Cesapax Multi	3,0 - 5,0	Pré e após-emergência	Idem	Aplicar em pré-emergência tardia, após o plantio de cana planta e após o cultivo na cana soca. Eficaz para as folhas largas e boa ação sobre a tiririca. Vigorosa agitação no tanque.
Cesaprim	2,0 - 3,5	Pré-emergência	Idem	Ação geral, aplicação em área total, antes da emergência das raízes. Boas condições de umidade no solo.
Gesatop	2,0 - 3,5	Pré-emergência	Idem	Idem
Gesatop Z	3,0 - 6,0	Pré e após-emergência	Idem	Aplicar após o plantio da cana planta e na cana soca após o cultivo. Ação de contato e residual. Vigorosa agitação no tanque e boas condições de umidade
Cesaprin ou Gesatop + Laço	3,0 + 3,0	Pré-emergência	Idem	Logo após o plantio. Área livre. Boas condições de umidade e vigorosa agitação no tanque
Sencor	1,5 - 2,5	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, folhas largas e algumas gramíneas	Aplicar logo após o plantio da cana planta e logo após o cultivo da cana soca. Vigorosa agitação no tanque e boas condições de umidade no solo.
Sencor + Hedonol	(1,0-1,5) + 3,0	Pré-emergência tardia	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas	Aplicar após o plantio da cana planta ou após o cultivo da cana soca. Aguardar o aparecimento das primeiras plântulas. Vigorosa agitação no tanque e boas condições de umidade no solo.

CEBOLA

Muitas espécies anuais  
folhas largas e gramí-  
neas  
Anlicar de 7-15 dias  
após o transplante.  
Ervas daninhas recém  
germinadas

Pré-emergência  
tardia

1,5-2,5

Gesagard

CENOURA

Muitas espécies anuais,  
folhas largas e gramíneas  
Muitas espécies anuais,  
folhas largas e gramíneas  
Aplicar após a semente  
ra até um pouco antes  
da emergência dos matos  
Vigorosa apitação no  
tanque e boas condições  
de umidade

Pré-emergência

1,5-2,5

Gesagard

CHÁ

Muitas espécies anuais,  
folhas largas e gramíneas  
Antes da emergência das  
ervas daninhas e com so  
lo úmido. Apitação no  
tanque

Pré-emergência

2,5-5,0

Gesatop

CITRUS

Muitas espécies anuais,  
gramíneas e folhas largas  
Aplicar no início do pe  
ríodo das chuvas antes  
da emergência das ervas  
daninhas. Vigorosa aq  
itação no tanque.

Pré-emergência

2,5-5,0

Gesapax  
Combi

Idem  
No início do período das  
chuvas, antes da emergên  
cia dos incos ou ervas -  
daninhas. Boas condições  
de umidade e forte aq  
itação no tanque.

Pré-emergência

4,0-6,0

Gesanrim

Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Espécies anuais, gramíneas e folhas largas	No início do período das chuvas, antes da emergência das ervas daninhas. Aplicar em pomares com mais de 1 ano.
<u>Essências Florestais (EUCALIPTO E PINUS)</u>				
Gesaprim	2,5-5,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais de folhas largas e gramíneas	Aplicação logo após o transplante até antes da emergência das plantas invasoras. Boas condições de umidade e intensa agitação no tanque.
<u>GIRASSOL</u>				
Gesagard	1,2-2,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais gramíneas e folhas largas	Aplicar após a semeadura antes da emergência da cultura e dos matos
<u>MACIEIRA</u>				
Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Aplicar após a capina, área livre de vegetação daninha. Boas condições de umidade e forte agitação no tanque.
<u>MANGUEIRA</u>				
Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Aplicar após a capina, área livre de restos vegetais. Boas condições de umidade e vigorosa agitação no tanque.

MILHO

Gesaprim	3,0-4,0	Pré e após-emergência	Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas. Adicionar espalhante adesivo	Aplicar logo após a semeadura, terreno bem preparado, livre de pragas ou restos de culturas e com boas condições de umidade. Contar numa aplicação no tanque.
Gesatop	3,0-4,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Aplicar logo após a semeadura, terreno bem preparado, livre de pragas e com boas condições de umidade. Vigorosa agitação no tanque do pulverizador
Gesatop + Gesaprim	1,5 + 2,0	Pré-emergência	Espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Aplicação em área total ou em faixas. Aplicação logo após o plantio, solos bem preparados e sob boas condições de umidade. Boa agitação no tanque do pulverizador. Não cultivar as áreas tratadas

Gesaprim: também em mistura com Banvel, 2,4-Damina 720 g; Laço; Lorox; Sutan

MILHO-DOCE

Gesaprim	2,0-3,0	Pré-emergência tardia	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas	Aplicação logo após a semeadura e com boas condições de umidade. Fazer a semeadura mais profunda e usar doses menores em solos arenosos.
----------	---------	-----------------------	---	--

Gesaprim + Gesatop	(1,3-2,0)+ (1,3-2,0)	Pré-emergência	Idem	Aplicar em terreno limpo de restos de vegetação, boas condições de umidade e aumentar a dose se o solo tiver alto teor de NO
Gesatop	2,0-3,0	Pré-emergência	Idem	Aplicação logo após a semeadura e com boas condições de umidade. Fazer a semeadura mais profunda e usar doses menores em solos arenosos. Aplicação antes das ervas daninhas emergirem.
Blacex	2,0-4,0	Pré-emergência	Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas	Aplicar após semeadura e antes da emergência da cultura e dos matos. Rigorosa agitação no tanque
Gesaprim	2,0-4,0	MACADÂMIA Pré-emergência	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas	Ação geral, aplicação em área total, antes da emergência dos matos. Boas condições de umidade de no solo e vigorosa agitação no tanque.
Gesatop	2,5-5,0	Pré-emergência	Idem	Aplicar logo após o transplante enquanto a área es tiver limpa dos matos. Boas condições e umidade e vigorosa agitação no tanque.

PEÇA

Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas

Aplicar em terreno limpo com boas condições de umidade e vigorosa agitação no tanque. Aplicar em plantações com mais de 1 ano e não atingir as folhas com a pulverização. Se houver ervas daninhas adicionar paraquat

Pré emergência

2,0-4,0

Gesatop

PESQUEIRO

Muitas espécies anuais, folhas largas e gramíneas

Aplicação após a capina com área livre de vegetação da horta. Boas condições de umidade e vigorosa agitação no tanque. Usar em plantações com mais de 1 ano.

Pré-emergência

2,0-4,0

Gesatop

SERINGUEIRA

Gesatop em mistura com granoxone

SOJA

Muitas espécies anuais, gramíneas e folhas largas

Aplicar após o plantio, antes da emergência da cultura e ingos. Não é recomendado para solos leves. Vigorosa agitação no tanque solo com boa umidade. Plantio fundo com sementes de boa qualidade.

Pré-emergência

0,7-1,0

Sencor

Sencor: também em mistura com Laco, Surfian ou Treflan

<u>SOPCO-CRÃO</u>	
Pré-emergência	Muitas espécies anuais, de folhas largas e grã mlineas
Gesaprim 2,0-3,0	Aplicar logo após a seneçã dura, terreno limpo, boas condições de umidade e boa agitação no tanque
<u>TCMATEIRO DE TRANSPLANTE OU SENEADURA DIRETA</u>	
Pré-emergência	Muitas espécies anuais de folhas largas
Sencor 0,6-0,8	Aplicar após o plantio e antes da emergência da cultura. No caso de transplante aplicar após as mudas estarem enraizadas. Vigorosa agitação no tanque e boas condições de umidade no solo.
<u>VIDEIRA</u>	
Pré-emergência tardia	Muitas espécies anuais de folhas largas e grã mlineas
Gesaprim 2,0-4,0	Aplicar em videiras já estabelecidas com mais de 3 anos. Aplicar com o solo limpo ou até a emergência das ervas más, sob boas condições de umidade e agitação no tanque.
Pré-emergência	Ídem
Gesatop 2,5-5,0	Bom efeito residual. Indicado para solos lavos, mais permeáveis. Solo livre de ervas daninhas e com boas condições de umidade. Videira com mais de 3 anos

Fonte: FORSTIER & ALVES (1977)

2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA METRIBUZINA (BAYER, 1981; FARM CHEMICALS HANDBOOK, 1982; MARTIN & WORTHING, 1977)

Nome químico : 3-metiltio-4-amino-5-ona-6-terbutil-1,2,4-triazina

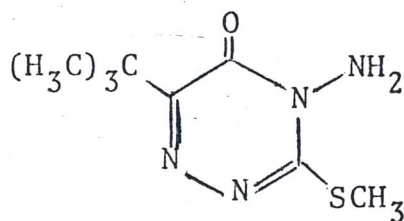
Nome comum : metribuzina

Nome de registro: Sencor<sup>R</sup>, Lexone<sup>R</sup>

Aspecto: produto puro - sólido branco e cristalino  
 produto técnico: sólido branco a amarelado, com 90 a 95% de pureza

Fórmula bruta:  $C_8H_{14}N_4OS$

Fórmula estrutural:



Peso molecular: 214,3

Peso específico: 1,28

Ponto de fusão: 125 a 126,5°C

Pressão de vapor:  $2 \times 10^{-4}$  torr a 60°C  
 $< 10^{-5}$  torr a 20°C

Solubilidade: água: 1,2 g/L

metanol: 450 g/L

tolueno: 130 g/L

n-hexano: 1 a 10 g/Kg (20°C)

2-propanol: 10 a 100 g/Kg (20°C)  
cloreto de metileno: > 1000 g/Kg (20°C)  
acetato de glicol éter: solúvel

pK: 1,1 (WEBER, 1980)

Estabilidade: estável em ácidos e álcalis diluídos (até pH ~12,5) a 20°C

3. FORMULAÇÕES DA METRIBUZINA (BAYER, 1981; FARM CHEMICALS HANDBOOK, 1982; MARTIN & WORTHING, 1977)

As formulações da metribuzina são apresentadas como:

- . Pó molhável com 35% ou 70% de substância ativa
- . Suspensão líquida
- . Granulados dispersáveis
- . Preparados combinados com outros herbicidas.

4. USOS DA METRIBUZINA

A metribuzina é um herbicida indicado para uso em cultura de soja, na razão de 0,5 a 0,7 Kg de ingrediente ativo por hectare; é utilizada também em culturas de batata, tomate, cana-de-açúcar, aspargos e beterraba, entre outros. (BU - CHEL, 1972; MARTIN & WORTHING, 1977). Pode ser aplicada ao solo em pré-plantio ou em pré-emergência pós-plantio.

5. MODO DE AÇÃO HERBICIDA DA METRIBUZINA

A metribuzina é considerada um herbicida sistêmico, podendo ser absorvida pelas raízes e translocada ao seu local de ação: o processo fotossintético, o qual é inibido através da interrupção de etapa crítica na reação de Hill (BUCHEL, 1972; CORBETT, 1974). As triazinonas são consideradas eficientes inibidoras da fotossíntese.

Segundo BUCHEL (1972), de todos os herbicidas comerciais, aproximadamente 40 a 45% são inibidores da fotossíntese. É amplamente aceito que agem primariamente ao nível das fotoreações interferindo no transporte fotossintético dos elétrons (reações mediadas pela luz) e na fotofosforilação. Estas reações fornecem energia à segunda etapa do processo, a do escuro, que consiste na redução de  $\text{CO}_2$  a carboidratos. Desta forma a energia eletromagnética é transformada em energia química nos cloroplastos. Tem sido encontradas algumas evidências da existência de um alvo molecular comum para a ação das seguintes famílias de herbicidas inibidoras da fotossíntese: N-fenil uréias, uréias cíclicas, N-fenil carbamatos, N-aci-lanilidas, s-triazinas, triazinonas, uracilas, 1,2,4-tiadiazolas e piridazonas.

BUCHEL (1972) apresenta em sua revisão as reações fotoquímicas da fotossíntese em plantas. HANSCH (1969) (In: BUCHEL, 1972) propôs os seguintes componentes para o sítio de ação destes herbicidas e os seguintes elementos estruturais essenciais para a molécula do herbicida (Fig. 1):

- a. o sítio de ação é um grupo proteína-amida;
- b. a substância química inibitória é ligada por transferência de carga e por pontes de hidrogênio-NH. Ligação forte resulta em forte inibição;
- c. um bom inibidor deve ter os seguintes requisitos essenciais:
  - . um grupo -NH-ligado a um átomo de carbono deficiente  $\text{sp}^2$ ;
  - . uma disposição planar do sistema;
  - . o par de nitrogênio com um único elétron deve se ligar com o átomo de carbono deficiente;
- d. o grupo -NH-não é essencial de acordo com este modelo; o par livre de elétrons do grupo  $\text{N-CH}_3$ , por exemplo, atende às exigências do modelo;
- e. para as triazinonas foi sugerido um nitrogênio quaternário em vez de um carbono  $\text{sp}^2$  (forma polarizada do grupo CO-N-cíclico);

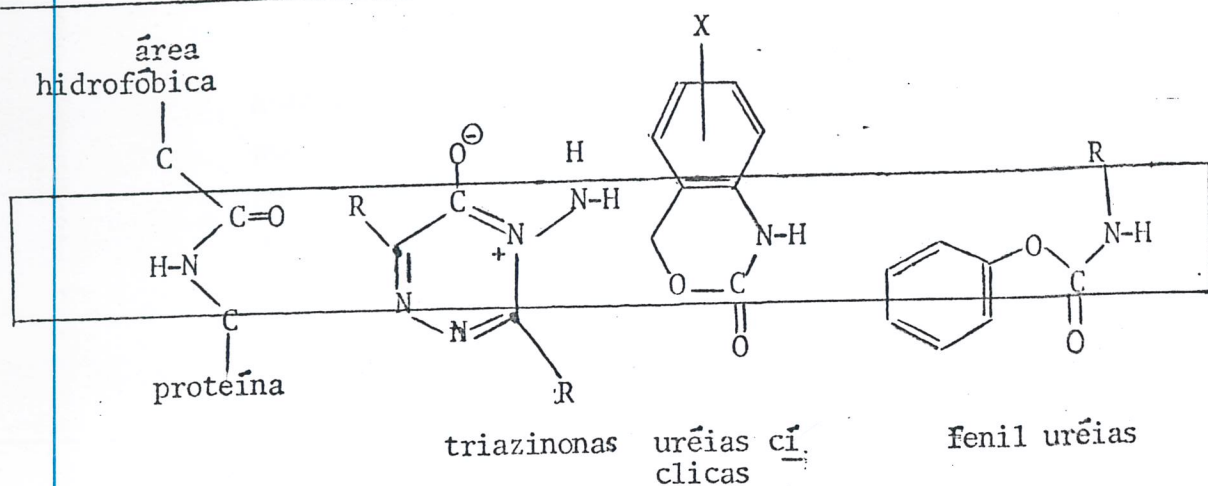


FIGURA 1 - ELEMENTOS ESTRUTURAIS ESSENCIAIS DOS INIBIDORES DE FOTOSSÍNTESE (HANSCH, 1969, In: BUCHEL, 1972)

Estudos de correlação quantitativa entre a atividade e a estrutura das triazinonas foram realizados, tendo-se elaborado um modelo tentativo para definir os sítios de ligação destes inibidores da fotossíntese (DRABER & FEDTKE, 1978). Foi demonstrado por KLEPPER (1975) que a metribuzina, bem como outros inibidores fotossintéticos, apresentam um modo de ação secundário, através da acumulação de nitrito nas células vegetais. Esta ocorre devido à interferência com o processo normal de redução de nitrito: o bloqueio do fluxo de elétrons para a ferredoxina impede que esta os doe para a redutase de nitrito, localizada no cloroplasto. A redutase de nitrato localizada fora do cloroplasto não é afetada diretamente pela energia fotossintética, e o vegetal vai então acumulando nitrito. Este mecanismo é importante pois postulou-se que o nitrito é um agente fitotóxico secundário, responsável pelo dano inicial e morte final da planta após o tratamento com herbicidas (KLEPPER, 1974 In: KLEPPER, 1975). Um aspecto interessante a ser abordado é o da seletividade dos herbicidas. Em alguns casos, a seletividade de um herbicida é a consequência da detoxicação seletiva por biodegradação. Um exemplo da série das triazinonas é o herbicida metamitron o análogo 6-ciclohexil de metribuzina. O composto é desativado pela remoção enzimática do grupo 4-amino. Esta desaminação ocorre somente em plantas resistentes como beterraba e Mercurialis. A reação enzimática é altamente específica com relação ao inibidor.

Substituindo-se o grupo metila do metamitron por etila, produz-se um bom inibidor de fotossíntese, que não é desaminado e naturalmente deixa de ser seletivo à beterraba. O produto da desaminação é também formado artificialmente por irradiação do metamitron com luz ultra-violeta em solução aquosa (DRABER & FEDTKE, 1978).

## 6. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

Os principais processos de movimentação e degradação que atuam sobre os herbicidas derivados da triazina lançados no ambiente podem ser classificados em 3 categorias: físicos, biológicos e químicos (Fig. 2). Entre os processos físicos relacionam-se: fotodecomposição, volatilidade, lixiviação e adsorção. Entre os biológicos: metabolismo (biotransformação) e absorção pelo vegetal. No tocante aos químicos estão incluídas reações específicas, tais como hidrólise e oxidação.

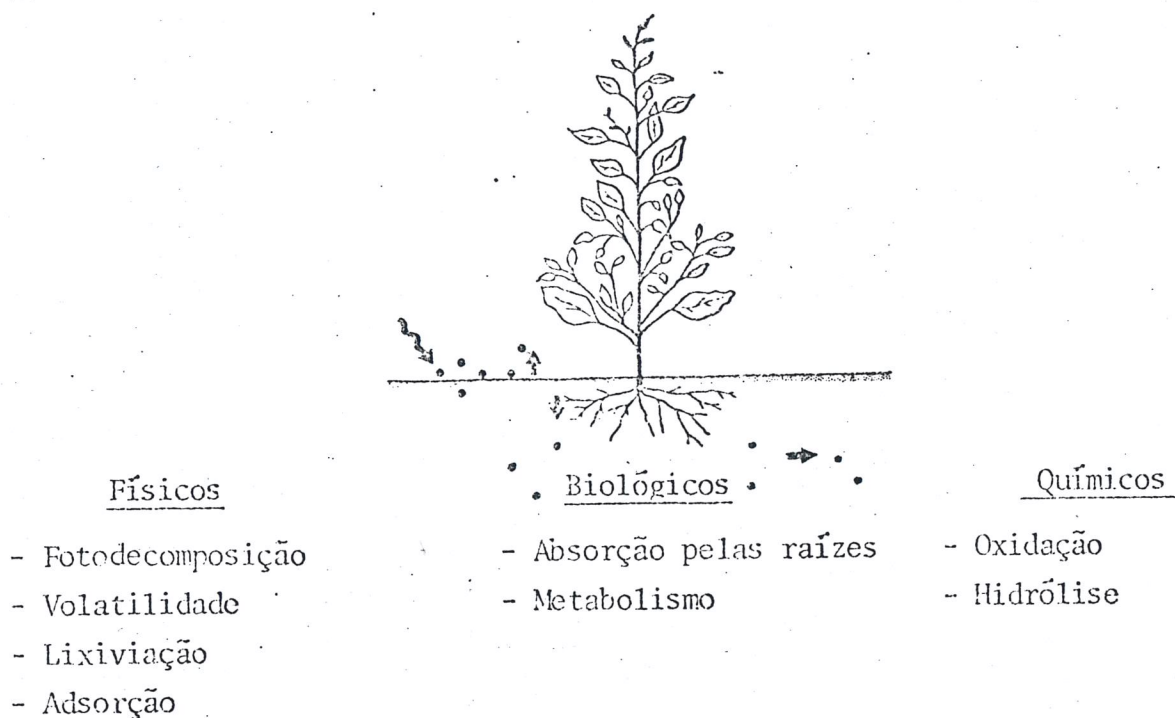


FIGURA 2 - PROCESSOS QUE AFETAM O DESTINO DAS TRIAZINAS NO SOLO (KEARNEY, 1970)

Cada um dos processos mencionados afeta de alguma maneira a persistência e a performance dos herbicidas triazínicos. Idealmente, se fosse conhecido quanto cada processo contribui para o destino final das triazinas no solo, poder-se-ia projetar o tipo de esquema mostrado na Fig. 3 (KEARNEY, 1970). Em outras palavras, a qualquer momento seria possível dizer quanto cada processo contribui para a degradação ou perda do herbicida. Obviamente isto é impossível, primeiro porque o esquema total muda com o tempo e, segundo, não se consegue quantificar cada processo (KEARNEY, 1970).

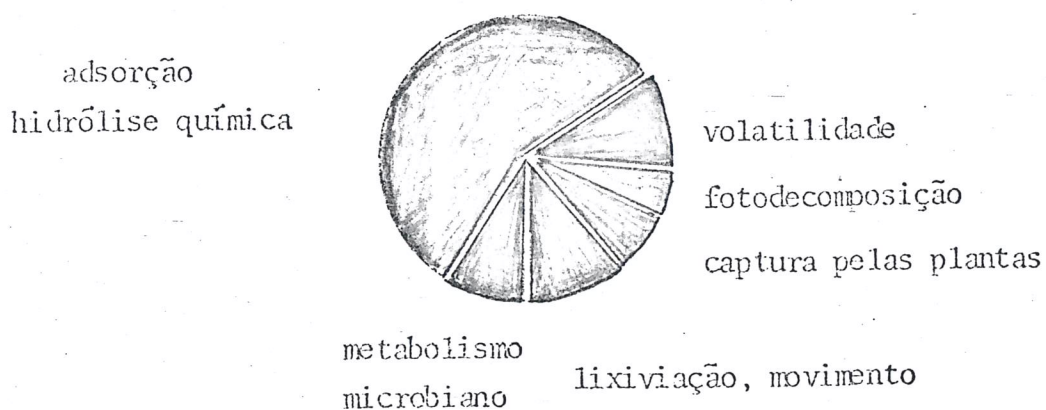


FIGURA 3 - DIAGRAMA HIPOTÉTICO REPRESENTANDO OS PROCESSOS SIGNIFICANTES QUE AFETAM AS TRIAZINAS NO SOLO (KEARNEY, 1970)

#### FOTODECOMPOSIÇÃO

Para acontecer uma alteração fotoquímica a molécula deve absorver energia. A luz natural do sol produz pouca energia radiante abaixo de 295nm. Desde que a maior parte das triazinas absorve na região de 220nm a fotodecomposição pela luz solar natural parece ser de pouca importância. Além disso, uma vez que o herbicida esteja abaixo da superfície do

so, a fotodecomposição deve ser inexistente. Na irradiação da simazina (2-cloro-4,6-bis(etilamino)-s-triazina), em metanol, a 220nm, o grupo cloro foi deslocado e se obteve a 4,6-bis(etilamino)-s-triazina e a simetona; na irradiação da simetona nas mesmas condições ocorreu a perda da cadeia-lateral alquilamina e se obteve a 4-etilamino-2-metoxi-s-triazina (PLIMMER et alii., 1969) (Fig.4).

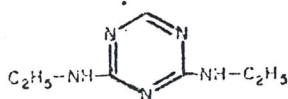
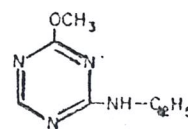
4,6-bis(etilamino)-s-triazina4-etilamino-2-metoxi-s-triazina

FIGURA 4 - PRODUTOS DA DECOMPOSIÇÃO FOTOQUÍMICA DA SIMAZINA E DA SIMETONA (PLIMMER et alii., 1969)

PAPE & ZABIK (1972) produziram fotólise da 2-flúor-e, 2-bromo-4,6-bis(etilamina)-s-triazina em metanol e água a 253,7 e 300 nm e obtiveram os análogos 2-metoxi- e 2-hidroxi- como os principais produtos derivados.

Sob influência direta da luz solar a metribuzina se decompõe com certa rapidez, caindo sua concentração em solo argiloso, com 1,7% de matéria orgânica e pH 6,5, de cerca de 20 ppm para cerca de 5 ppm em 5 semanas (informação do fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer).

#### VOLATILIDADE

Quando as substâncias químicas estão presentes no solo não basta o conhecimento de suas pressões de vapor para prever as taxas de volatilidade. Na verdade, a perda total de herbicida como vapor é função de temperatura, do conteúdo de água do solo, da pressão de vapor e da adsorção (KEARNEY, 1970):

$$\text{Perda} = f(\text{temp.}, \text{pressão vapor}, \text{H}_2\text{O}) + f(\text{adsorção}).$$

A adsorção, provavelmente, representa a maior contribuição para a equação teórica total.

### LIXIVIAÇÃO

Os herbicidas triazínicos não são considerados como compostos muito móveis no solo. HARRIS (1969) sugere a escala mostrada na Fig. 5 para representar a mobilidade de todas as classes de praguicidas.

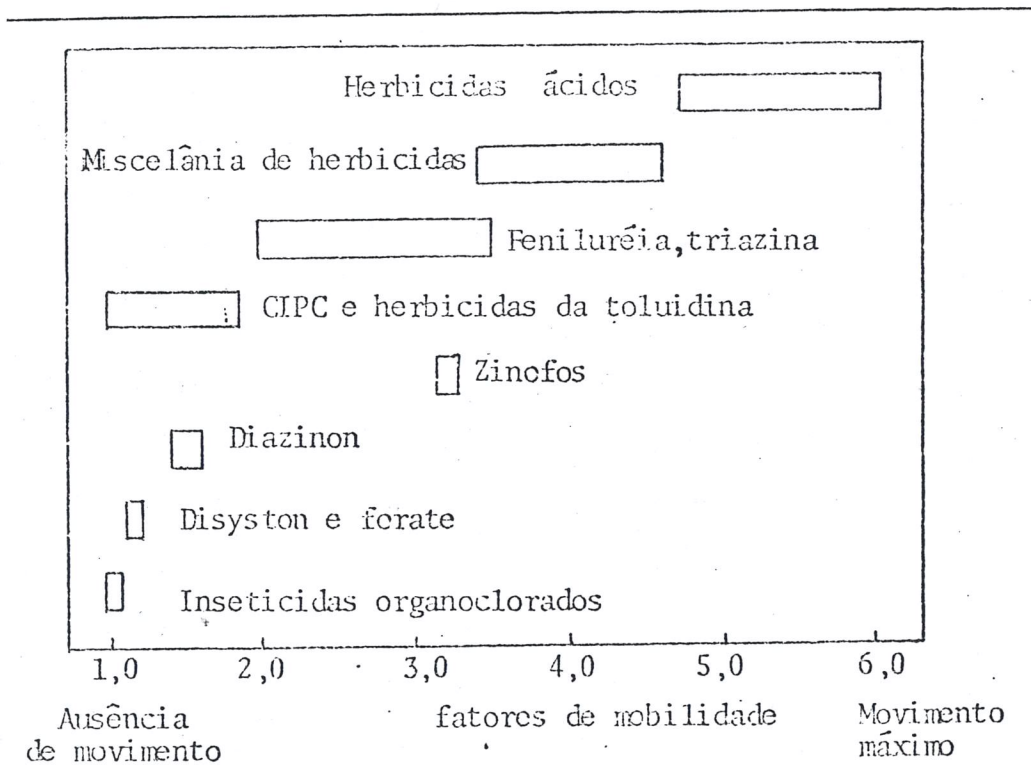


FIGURA 5 - ESCALA DE MOBILIDADE RELATIVA PARA O MOVIMENTO VERTICAL DE PRAGUICIDAS EM SOLOS (HARRIS, 1969)

Na escala, os compostos com número de mobilidade próximo à unidade são imóveis; aqueles próximos do limite 6 são extremamente móveis e podem se deslocar vários cm ou mais nos solos. Os inseticidas organoclorados são os praguicidas mais imóveis, enquanto os herbicidas ácidos são muito móveis, exemplos : 2,3,6-TBA(ácido 2,3,6-triclorobenzóico), picloram (ácido 4-amino-3,5,6-tricloropicolínico), fenac (ácido 2,3,6-tricloro-

fenilacético) e dicamba (ácido 2-metoxi-3,6-diclorobenzóico). As triazinas exibem mobilidade moderada, dependendo de sua estrutura e do tipo de solo.

Testes de percolação realizados com Sencor<sup>R</sup> (cujo ingrediente ativo é a metribuzina) após chuvas artificiais, mostraram que o produto não foi levado além de 30cm de profundidade (informação do fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer).

#### METABOLISMO MICROBIOLÓGICO

Duas rotas de degradação das triazinas são geralmente reconhecidas nos solos. Uma envolve a substituição do cloro da posição 2 por um grupo hidroxí. Nas plantas a reação é aparentemente não enzimática, mas catalisada por um hidroxamato cíclico. Uma segunda via de degradação, que ocorre com fungos do solo e a maioria das plantas superiores, envolve a N-desalquilação para dar a 2-cloro-4-amino-6-alquilamino-s-triazina (Fig. 6). Segundo PLIMMER & KEARNEY (1968) e PLIMMER et alii. (1969), esta reação poderia ocorrer por mecanismo de radical livre.

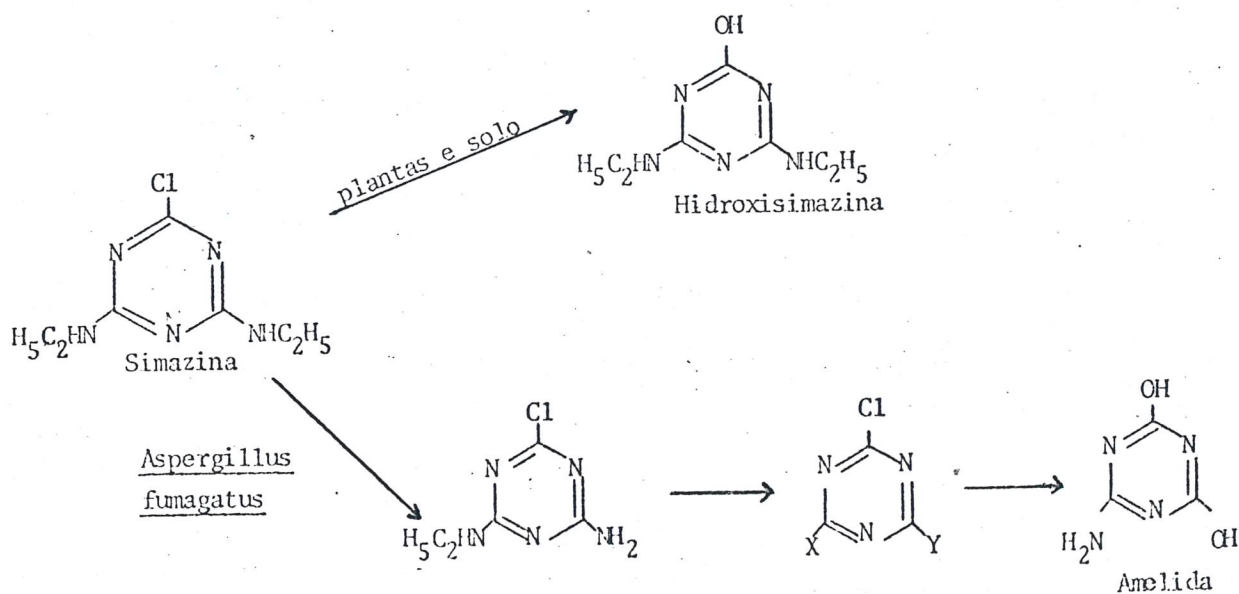


FIGURA 6 - VIAS DE DEGRADAÇÃO PARA A SIMAZINA (KEARNEY et alii., 1965)

A atrazina e outras 2-cloro-s-triazinas proximamente relacionadas são rapidamente biotransformadas nas folhas das plantas tolerantes como milho, sorgo e cana-de-açúcar a compostos hidrossolúveis. A principal via de biotransformação parece ser a substituição do cloro da posição 2 por glutation ou  $\gamma$ -glutamilcisteína.

Os sulfetos conjugados resultantes estão entre os metabólitos solúveis em água mais abundantes presentes 6 horas após o tratamento. A rota primária de metabolismo das 2-cloro-s-triazinas na cevada susceptível é similar à encontrada nas espécies tolerantes, entretanto, a taxa total de metabolismo na primeira é muito mais lenta que nas últimas (LAMOUREUX et alii., 1972).

A decomposição química da metribuzina em solos leves é mais lenta do que em solos pesados. A decomposição pode ser acelerada quando é adicionada sacarose ao solo com o propósito de aumentar o número de microorganismos. Por outro lado ela pode ser retardada quando o solo é esterilizado ou mantido sob condições anaeróbias.

Quanto maior a temperatura, mais rápida é a decomposição da metribuzina. Em solo natural, a 30°C, a concentração cai de 1,0 ppm para praticamente zero ppm em cerca de 3 semanas, enquanto a 20°C a queda é de 1,0 ppm para 0,1 ppm em cerca de 5 semanas. O metabolismo microbiológico da metribuzina no solo inclui inicialmente a desaminação da posição 4 e depois a decomposição pode prosseguir com a perda do grupo metiltio da posição 3 (informações do fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer).

#### PERSISTÊNCIA

A velocidade com a qual cada um dos processos mencionados atua sobre os praguicidas determinará sua persistência. A Fig. 7 representa quanto cada classe de praguicida é persistente. O comprimento de cada barra significa o tempo em meses necessário para a perda de 75 a 100% da atividade.

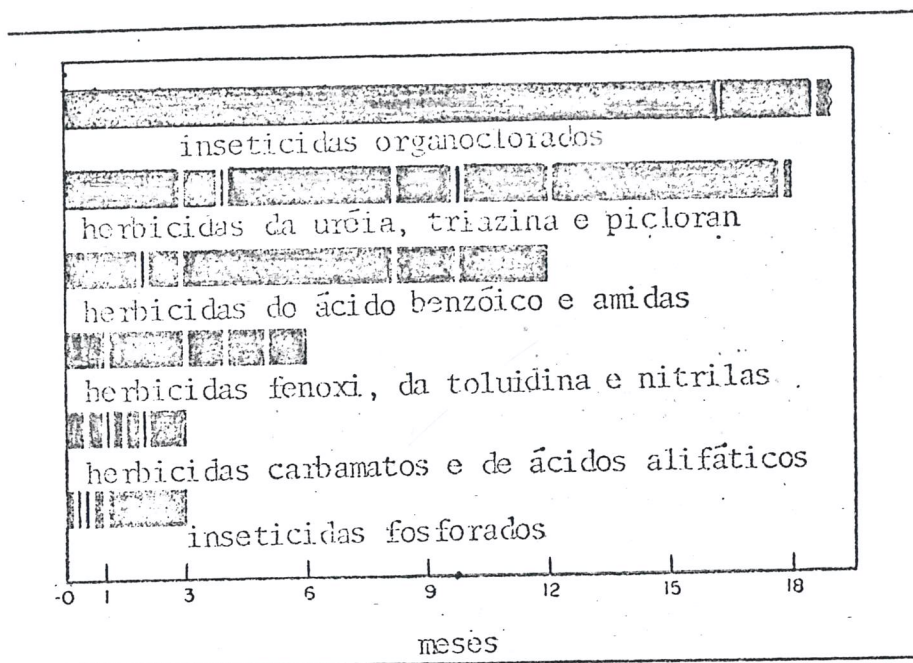


FIGURA 7 - PERSISTÊNCIA NOS SOLOS DAS 11 PRINCIPAIS CLASSES DE PRAGUICIDAS (KEARNEY, 1970)

Os herbicidas orgânicos exibem um longo espectro de persistência. Alguns dos herbicidas derivados da uréia e da triazina são razoavelmente persistentes. Dois dos importantes fatores que contribuem para a persistência das triazinas são a localização e profundidade. HARRIS et alii. (1969) examinaram o efeito da profundidade sobre a degradação da triazina em vários solos dos EUA. Amostras de atrazina foram colocadas a profundidades de 7,62; 22,86; 38,10cm. As amostras foram enteradas no início da estação de crescimento e recuperadas no outono. Os resultados da experiência aparecem na Fig. 8. Com poucas exceções, a atrazina tende a persistir por mais tempo nos pontos mais profundos.

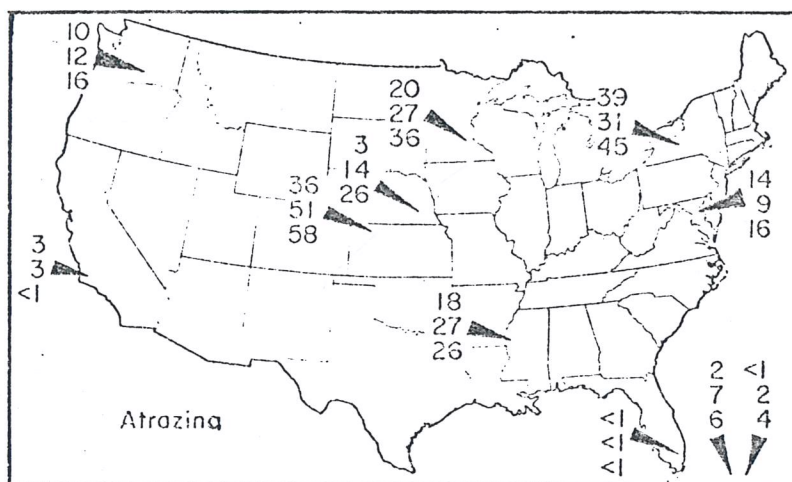


FIGURA 8 - PERSISTÊNCIA DA ATRAZINA NOS SOLOS A 3 DIFERENTES PROFUNDIDADES (HARRIS et alii., 1969)

Os tres números mostram a quantidade de atrazina (%) remanescente a 7,6; 22,9; 38,1 cm, respectivamente.

A metribuzina, sob certas circunstâncias, tem a tendência de persistir no solo, podendo causar danos a culturas sensíveis subsequentes (WEBSTER et alii., 1978).

Vários estudos da persistência da metribuzina em solos tem sido realizados: BANKS & ROBINSON, 1982; HANCE & HAYNES, 1981; HYZARD & ZIMDAHL, 1974; LADLIE et alii., 1976a, 1976b; LAFLEUR, 1979, 1980; LAY & ILNICKI, 1974; SAVAGE, 1977; SHARON & STEPHENSON, 1976; WALKER, 1978; WEBSTER & REIMER, 1976 .

## 7. TOXICIDADE

### 7.1. TOXICIDADE PARA O HOMEM E OUTROS ANIMAIS SUPERIORES

A ação herbicida dos xenobióticos pode surgir de interações, reversíveis ou irreversíveis, com uma ampla série de sistemas bioquímicos dos vegetais (DRABER & FEDKE, 1978).

BUHEL (1972) afirma que "como a fotossíntese é um biocanismo específico de plantas e não existente em mamíferos, os herbicidas que agem especificamente neste processo apresentam a vantagem de não serem perigosos". Sabe-se no entanto que esta afirmação nem sempre é verdadeira.

A maioria dos herbicidas triazínicos tem toxicidade oral aguda baixa, variando na faixa acima de 1000 mg/Kg (MURPHY, 1980).

A simazina é praticamente não-tóxica para uma variedade de espécies animais incluindo camundongos, ratos, coelhos, galinhas, pombos e em todos os casos a  $DL_{50}$  (dose letal para 50% dos animais), por via oral, excede 5000 mg/Kg. Ratos sobreviveram a doses orais diárias de 2500 mg/Kg por 4 semanas (DALGAARD-MIKKELSEN & POULSEN, 1962). A simazina é, entretanto, mais tóxica para carneiros e para o gado. Carneiros morreram após administração de doses de 250 mg/Kg por 3 dias, 100 mg/Kg por 14 dias ou 50 mg/Kg por 31 dias. O gado morreu após administração por 3 dias de doses de 250 mg/Kg (PALMER & RADELEFF, 1964 In: MURPHY, 1980).

A toxicidade aguda da atrazina para ratos é maior que a da simazina, entretanto o gado e os carneiros parecem ser mais resistentes à atrazina do que à simazina (MURPHY, 1980).

A  $DL_{50}$  por via oral para ratos é de 5000 mg/Kg no caso da simazina e de 3080 mg/Kg no caso da atrazina. Para camundongos a  $DL_{50}$  por via oral da atrazina é de 1750 mg/Kg. Ratos alimentados por 2 anos com dietas contendo 1;10 e 100 ppm de simazina não revelaram sinais de toxicidade. Testes aplicados para detecção de vários efeitos agudos,

tais como espasmo de intestino isolado e analgesia em camundongos, não demonstraram atividade significativa (DALGAARD-MIKKELSEN & POULSEN, 1962).

Dados sobre a toxicidade da metribuzina são apresentados na Tab. 5.

TABELA 5 - TOXICIDADE DA METRIBUZINA PARA DIFERENTES ESPÉCIES ANIMAIS

VIA DE EXPOSIÇÃO ANIMAL	DL <sub>50</sub> ORAL (mg/Kg)	DL <sub>50</sub> CUTÂNEA (mg/Kg)	CI <sub>50</sub> RESPIRATÓRIA (mg/m <sup>3</sup> ) (4 horas/5 dias)
ratos ♂	2 200	> 1 000	> 885
♀	2 345		> 860
coelhos	> 500		
gatos	> 500		
galinhas	>1000		
canários	500-1000		

Fonte: fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer

Em provas para verificar sua irritabilidade, a metribuzina foi aplicada à pele de coelhos e do homem e a olhos de coelhos e não foi observado o aparecimento de irritação.

Em estudos de toxicidade a médio prazo (sub-crônica) por via oral, 30 ratos (15 machos e 15 fêmeas) receberam na ração, durante 3 meses, doses diferentes de metribuzina. A dose de 25 ppm foi considerada a de "não efeito tóxico", pois a aparência, o comportamento, a alimentação, o crescimento e os órgãos dos animais não sofreram nenhuma modificação. Doses de 50, 150 e 500 ppm administradas a cães por 90 dias não produziram qualquer mudança nos animais (informações do fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer).

Testes com metribuzina para avaliação de sua eventual capacidade mutagênica mostraram resultados negativos (informação do fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer).

## 7.2. TOXICIDADE PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

Em geral, a liberação de um herbicida para uso comercial se dá após uma extensiva documentação sobre os efeitos tóxicos do produto nas espécies que se deseja controlar ou eliminar. No entanto, as reações dos organismos que não se constituem no alvo do produto devem ser também suficientemente compreendidas antes que se possa conhecer o impacto geral sobre o ambiente. Considerando que os herbicidas como a metribuzina podem atingir os corpos d'água na forma ativa e que agem inibindo o processo fotossintético, o ponto inicial escolhido para tal estudo por RICHARDSON et alii. (1979) foi a alga Euglena gracilis Klebs, linhagem Z, pertencente à classe das Euglenophyta. Esta alga se constitui em importante elemento da cadeia alimentar por servir de fonte de nutrição a crustáceos e pequenos peixes. Foi verificado o efeito de metribuzina sobre o número de células, conteúdo de clorofila, fotossíntese e respiração. A duração dos efeitos e a capacidade de recuperação da E. gracilis foram também investigados. As soluções estoque de herbicida foram preparadas com substâncias químicas analíticas.

Após 144 horas de exposição, na fase log de crescimento, a metribuzina não causou inibição significativa sobre o número de células, nas concentrações testadas ( $5 \times 10^{-4}$  a  $5 \times 10^{-7}$  M). Segundo o autor, o efeito de metribuzina sobre o número das células algais não havia sido previamente investigado. Com relação ao nível de clorofila, verificou-se uma redução de 33 a 80% em células expostas às concentrações de  $2 \times 10^{-6}$  M ou acima, dependendo do tempo de exposição. Houve também uma significativa inibição da fotossíntese, medida através da taxa de liberação de oxigênio. Uma concentração de  $9 \times 10^{-7}$  M reduziu esta taxa a 50% após qualquer um dos períodos de exposição estudados (20 a 100 minutos); a concentração de

$2 \times 10^{-6}$  M inibiu completamente a liberação de oxigênio. Como o tempo de exposição não afetou o nível de inibição, este composto é provavelmente absorvido durante os primeiros minutos. O efeito crônico da ação do herbicida sobre a fotossíntese foi avaliado expondo Euglena gracilis ao produto durante 6 horas antes de serem realizadas as medidas. Verificou-se que após curta exposição ao produto (20 a 100 minutos), a concentração de  $2 \times 10^{-6}$  M, que inibiu a fotossíntese totalmente, apresentou neste experimento redução de apenas 46%. Este resultado pode ser devido ao metabolismo algal e à detoxicação do herbicida.

Quanto à respiração, a metribuzina exibiu efeitos drásticos, estimulando em 24 a 29% a absorção de  $O_2$  em concentrações tão baixas quanto  $5 \times 10^{-8}$  M. Esta estimulação é dependente da concentração, mas o tempo de exposição não afetou significativamente a resposta. A ação da metribuzina faz aumentar a taxa de absorção de oxigênio. Este efeito também não havia sido anteriormente assinalado pela literatura. Após 72 horas de exposição à metribuzina, nas concentrações de  $5 \times 10^{-4}$  a  $5 \times 10^{-7}$  M, as células de Euglena foram transferidas para meio não tratado, ou seja, sem o agente tóxico, e o nível de clorofila foi medido após 144 horas. À exceção das duas concentrações mais elevadas, houve uma recuperação do metabolismo de clorofila indicando que este não é alterado permanentemente por metribuzina e que as células continuam a produzir nova clorofila uma vez removidas do meio tratado.

Foi demonstrado que várias classes de herbicidas inibidores de fotossíntese são tóxicas a algas, que, como se sabe, são organismos fotossintéticos fisiologicamente relacionados a plantas superiores. É de se esperar portanto que estes produtos apresentem efeitos mais intensos sobre estes organismos em relação a outras formas microscópicas de vida (ARVIK et alii., 1973). Este autor selecionou cinco espécies de algas comuns aos habitats terrestres e aquá

ticos para estudar os efeitos da metribuzina e dois análogos sobre seu crescimento: as clorofíceas Chlorella vulgaris, Beyer, Chlorococcum sp. e Chlamydomonas e as cianofíceas Anabaena sp. e Schizothrix calcícola Ag. Estas algas foram expostas às concentrações de 0,05; 0,1; 0,5 e 1 ppm (peso/volume) de metribuzina, grau analítico. A Chlamydomonas foi a espécie mais sensível. Não se observou crescimento de Chlamydomonas e Chlorella em concentrações de 0,5 ppm de metribuzina, e a 0,1 ppm houve 53% de inibição do crescimento de Chlorella. Nenhum crescimento foi observado em concentrações de 1,0 ppm dos herbicidas.

KOHN (1980), em sua revisão, apresenta dados extraídos de McCANN & CULLIMORE (1979), segundo os quais a metribuzina em testes "in vivo" é considerada tóxica para algumas algas, nos níveis de aplicação em campo (aproximadamente 0,1 a 5 ppm) e em testes "in vitro" é classificada como altamente tóxica para, pelo menos, algumas algas (< 0,1 ppm).

A aplicação da metribuzina em pré ou pós-emergência, nas taxas recomendadas, deve atingir aproximadamente 3 ppm nos centímetros superiores do solo, pelo menos em curtos períodos de tempo (ARVIK et alii., 1973).

Do ponto de vista ecológico, a população algal do solo é afetada e o grau do dano depende da persistência do herbicida e da presença de metabólitos fitotóxicos. O significado desta alteração é mais sério em ecossistemas onde as algas apresentam importante papel na cadeia alimentar, o que não ocorre em geral em solos agrícolas, mas sim nos naturais e ambientes aquáticos (ARVIK, 1973). Nestes últimos a provável concentração esperada deverá ser bem menor do que a encontrada em solo. No caso citado de Euglena gracilis, a espécie mesmo se exposta a níveis relativamente altos de metribuzina por curtos períodos seria capaz de manter ainda a população (RICHARDSON et alii., 1979).

FORNEY et alii, (1981) estudaram a ação da metribuzina sobre algumas plantas aquáticas, entre elas Elodea canadensis, Nuchx e Miriophyllum spicatum L. Foi verificado que, aparentemente, não há qualquer ameaça às espécies testadas, frente às concentrações do herbicida presentes nas águas da Baía de Chesapeake.

NAGVI et alii. (1981) determinaram a toxicidade da metribuzina comercial, Sencor<sup>R</sup>, à copépodos de água doce através de testes estáticos. As espécies testadas foram Diaptomus mississippiensis (91% da população) e Eucyclops agilis (9% da população). A CL<sub>50</sub> (concentração letal para 50% dos organismos), 24 horas, foi de 205 ppm e a CL<sub>50</sub>, 48 horas, foi de 150 ppm. Uma mistura de paraquat e metribuzina 1:1 reduziu a toxicidade do paraquat em mais de três vezes.

Apesar da extensa busca bibliográfica realizada, quase todos os dados referentes à toxicidade de metribuzina a peixes foram conseguidos junto ao fabricante de Sencor<sup>R</sup>, Bayer. Assim, a toxicidade a curto prazo, efeito letal, para algumas espécies de peixes é apresentada a seguir;

<u>Espécie</u>	<u>CL<sub>50</sub></u>
<u>Ictalurus punctatus</u>	> 20 ppm (24 horas)
<u>Ictalurus sp.</u>	> 10 ppm (96 horas)
<u>Carassius auratus</u>	> 10 ppm (96 horas)
<u>Salmo irideus</u>	76 ppm (96 horas)
<u>Lepomis macrochirus</u>	80 ppm (96 horas)

CHAMBERS (1974) (In: McKIM et alii., 1975) verificou que Sencor<sup>R</sup> não é tóxico para alevinos de Ictalurus punctatus na faixa de concentração de 2,0 a 20 mg/l.

Com relação a resíduos de triazinas em peixes, foi realizado um trabalho por ROBERTS et alii. (1979), no qual se verificou o comportamento das triazinas em um riacho que recebeu tratamento anual com triazinas em cerca de 30% de sua área de captação. Das amostras de água analisadas 4,4% continham metribuzina sendo que, com relação às três espécies de peixes estudadas nenhuma delas continha resíduos de triazinas.

## 8. TOXICOCINÉTICA

### 8.1. BIOTRANSFORMAÇÃO

A desalquilação do grupo amino tem sido apontada como uma reação metabólica comum das s-triazinas em ratos, carneiros e vacas. A oxidação da cadeia lateral N-alquil ao ácido carboxílico, a álcool e a hidrólise do grupo 2-cloro tem sido observadas em ratos (ERICKSON et alii., 1979 b).

DAUTERMAN & MUECKE (1974) constataram a conjugação de diversas 2-cloro-s-triazinas com glutathione, em estudos in vitro com frações subcelulares de fígado de ratos.

Também a fração solúvel (105000 g) de homogenatos de fígado de galinhas contém uma enzima termo-lábil, dependente de glutathione, e que metaboliza a atrazina em preparações in vitro. Ocorre uma conjugação com o glutathione, subsequente hidrólise e uma N-desalquilação parcial aos análogos hidroxilados e desalquilados. Algumas descloração das cloro-s-triazinas também acontece. A hidrólise enzimática da atrazina é a reação predominante na fração solúvel do fígado de galinhas (FOSTER et alii., 1979).

Em estudos feitos com porcos, devido ao seu metabolismo próximo ao do homem, ERICKSON et alii. (1979b) observaram que, após administração, a atrazina e seus produtos de biotransformação estiveram presentes na urina por apenas pouco mais do que 24 horas, enquanto que a procianazina e seus produtos de biotransformação não foram detectados na urina após cerca de 10 horas. Segundo os autores, a extrapolação dos achados para o homem faz esperar os herbicidas na urina dentro de 24 horas após a exposição e primariamente na forma dos produtos de biotransformação. A dietilatrazina (2-cloro-4-(amino)-6-(isopropilamino)-s-tria-

zina) foi identificada como um produto de biotransfor-  
mação da atrazina.

## 8.2. ELIMINAÇÃO

As s-triazinas são eliminadas na urina e fezes e não são retidas por longos períodos de tempo nos tecidos do corpo (ERICKSON et alii., 1979 b).

A atrazina marcada administrada a ratos foi eliminada na urina (65,5%) e fezes (20,3%) após 72 horas. Menos 1% da dose foi detectado no ar expirado, indicando que o anel da s-triazina não foi biotransformado a CO<sub>2</sub>.

Análises das vísceras revelaram que 15,8% da radioati-  
vidade ficaram retidos, com altas concentrações no fígado, rins e pulmões e baixas concentrações no mús-  
culo e gordura (BAKKE et alii., 1972).

A propazina, contendo o anel marcado com <sup>14</sup>C, adminis-  
trada a cabras lactantes foi eliminada a níveis de 43% na urina e 41,5% nas fezes, com uma concentração máx-  
ima no leite de 1,5 ppm após aproximadamente 8 ho-  
ras. Níveis residuais de propazina radioativa (0,3 -  
1,5 ppm) e/ou seus produtos de biotransformação foram  
achados no sangue, cérebro, coração, rins, fígado, pul-  
mões, músculo, baço e útero após 72 horas (ROBBINS  
et alii., 1968 In: ERICKSON et alii., 1979 b).

A cianazina (com anel marcado com <sup>14</sup>C) foi eliminada  
por ratos na urina (40%) e fezes (47%), com apenas 3%  
da substância permanecendo no organismo do animal de-  
pois de 4 dias da administração. A eliminação de mate-  
rial radioativo de cianazina marcada no grupo etila  
foi: urina 17%, fezes 26,3%, CO<sub>2</sub> 48% enquanto 5% da  
radioatividade permaneceram na carcaça dos animais  
(HUTSON et alii., 1970. In: ERICKSON et alii., 1979b).

Em estudo com vacas lactantes diárias, o sumitol mar-  
cado com <sup>14</sup>C foi eliminado na urina (76,1%), fezes  
(10,6%) e leite (2,4%). O fígado e o baço evidencia-  
ram radioatividade detectável, enquanto o cérebro, mús-  
culo da perna, glândulas adrenais, gordura perirenal,

rins, coração e sangue continham concentrações mínimas do herbicida após 120 horas (BAKKE et alii., 1971).

Em 48 horas após a administração a vacas de atrazina, propazina, simazina, prometona e sumitol com marcação radioativa no anel, a maior parte da radioatividade surgiu na urina (THACKER, 1971, In: ERICKSON et alii., 1979 b).

## 9. TOXICODINÂMICA

Alguns estudos tem mostrado que a atrazina é ativa geneticamente (MURNIK & NASH, 1977).

Outros trabalhos indicam que a atrazina pode ser biotransformada por plantas num produto que é mutagênico (GENTILE, & PLEWA, 1976; PLEWA & GENTILE, 1976).

A atrazina pode ser transformada quimicamente, sob condições encontradas no estômago humano, no seu derivado N-nitroso. Os compostos N-nitrosos são fortes suspeitos de apresentarem atividade cancerígena (GIERE et alii., 1980). Estudos feitos com ratos (PETERS & COOK, 1973), para avaliar os possíveis efeitos adversos da atrazina sobre a reprodução, revelaram que quando as ratas, através da alimentação, receberam de 0 a 1000 ppm do herbicida o número de filhotes por ninhada não foi afetado, o que igualmente não ocorreu quando a atrazina foi injetada nas ratas a níveis de até 200 mg/Kg. Entretanto concentrações de 800 ou 2 000 mg/Kg de atrazina, quando injetadas, mostraram-se embriotóxicas.

Uma pesquisa desenvolvida para determinar o estágio crítico da gestação no qual a atrazina afeta a organogênese mostrou que quando ela é injetada a 1 000 mg/Kg, no 6º dia da gestação, há uma redução de 50% no número de filhotes das ninhadas. A atrazina não é embriotóxica, exceto quando administrada em concentrações extremamente altas.

Se a toxicidade da atrazina para o rato e para uma vaca de 500Kg são comparáveis, então a vaca necessitaria consumir 450g ou mais para ter sua reprodução afetada. Tal nível de contaminação não é esperado, ainda que a atrazina seja empregada de uma maneira descuidada. Porém, mesmo que para afetar a reprodução em ratos sejam necessários altos teores de atrazina, é possível que quantidades bem menores atuem sobre a reprodução do gado. É bem conhecido o fato da existência de consideráveis diferenças entre espécies na susceptibilidade a agentes tóxicos.

ZWIERZ et alii. (1981), trabalhando com cobaias que receberam metribuzina diretamente no estômago, constataram, na mucosa gástrica, uma alteração no metabolismo de glicoproteínas, com significativo decréscimo da atividade da glicosamina isomerase e um aumento significativo das atividades da  $\beta$ -glicosidase e da  $\beta$ -galactosidase.

#### 10. MÉTODOS PARA ANÁLISE

ERICKSON et alii. (1979a) desenvolveram um método para determinação de resíduos de s-triazinas em urina. A amostra, com pH acertado para 12, é extraída 3 vezes com hexano. O extrato é concentrado até volume de 0,5 ml e analisado por meio de cromatografia em fase gasosa, utilizando colunas de Reoplex 400, OV-1, OV-101 e OV-210 sobre Chromosorb W-HP (80 - 100 mesh) e sistema de detecção "Hall electrolytic conductivity detector- HECD".

LUSBY & KEARNEY (1978) descrevem um método, também por cromatografia em fase gasosa e derivação química com agente silanizante, para separação e identificação de produtos de biotransformação da simazina.

MURPHY et alii. (1971) apresentam um método por cromatografia em fase gasosa para determinar atrazina em formulações.

BETKER et alii. (1976) compararam diferentes métodos analíticos para determinação do ingrediente ativo metribuzina e seu produto técnico e suas formulações. Os autores investigaram a cromatografia gás-líquido com vários sol

ventes, a espectrofotometria no infra-vermelho e a cromatografia líquida de alta pressão. O método preferido foi a cromatografia gás-líquido empregando o cloreto de metileno.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARVIK, J.H.; HYZAK, D.L. & ZIMBAHL, R.L. Effect of metribuzin and two analogs on five species of algae. Weed Sci., 21 (3): 173 - 175, 1973.
- BAKKE, J.E.; LARSON, J.D. & PRICE, C.E. Metabolism of atrazine and 2-hydroxiatrazine by the rat. J. Agr. Food Chem., 20(3): 602-7, 1972.
- BAKKE, J.E.; ROBBINS, J.D. & FEIL, V.J. Metabolism of 2-methoxy-4-ethylamino-6-sec-butylamino-s-triazine by the Dairy Cow and the Goat. J. Agric. Food Chem., 19: 462, 1971.
- BANKS, P.A. & ROBINSON, E.L. The influence of straw mulch on the soil reception and persistence of metribuzin. Weed Sci., 30(2): 164 - 168, 1982.
- BAYER PFLNZENSCHUTZ LEVERKUSEN. Sencor. Información técnica, 1981. 19 pp.
- BETKER, W.R.; SMEAD, C.F. & THOMAS, R. Comparison of analytical methods for metribuzin. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 59 (2): 278 - 283, 1976.
- BÜCHEL, K.H. Mechanisms of action and structure activity relations of herbicides that inhibit photosynthesis. Pestic. Sci., 3: 89 - 110, 1972.
- CORBETT, J.R. Insecticides acting on the nervous system. IX. New York, Academic Press, 1974. 330p.

- DALGAARD-MIKKELSEN, S. & POULSEN, E. Toxicology of herbicides. Pharmacol. Rev., 14: 225 - 50, 1962.
- DAUTERMAN, W.C. & MUECKE, W. In vitro metabolism of atrazine by rat liver. Pestic. Biochem. Physiol., 4: 212 - 9, 1974.
- DRABER, W. & FEDTKE, C. Herbicide interaction with plant biochemical systems. Advances in Pesticide Science. Part 3. New York, Pergamon Press, 1978. p. 475 - 86.
- ERICKSON, M.D.; FRANK, C.W. & MORGAN, D.P. Determination of s-triazine herbicide residues in urine: analytical method development. J. Agr. Food Chem., 27(4): 740 - 2, 1979a.
- ERICKSON, M.D.; FRANK, C.W. & MORGAN, D.P. Determination of s-triazine herbicide residues in urine: studies of excretion and metabolism in swine as a model to human metabolism. J. Agr. Food Chem., 27(4): 743-6, 1979b.
- FARM CHEMICALS HANDBOOK. Metribuzin. Farm Chemicals Magazine 68<sup>th</sup>, 1982. p. c189.
- FORNEY, D.R. & DANIS, R.E. Effects of low concentrations of herbicides on submersed aquatic plants. Weed. Sci., 29(6) : 677 - 85, 1981.
- FORSTER, R. & ALVES, A. Herbicidas. Eliminação correta das ervas daninhas. A Granja, nº 351, abril de 1977.
- FOSTER, T.S.; KHAN, S.U. & AKHTAR, M.H. Metabolism of atrazine by the soluble fraction (105000 g) from chicken liver homogenates. J. Agr. Food Chem., 27(2): 300-2, 1979.

- GAST, A. Use and performance of triazine herbicides on major crops and major weeds throughout the world. Res. Rev., 32: 11-18, 1970.
- GENTILE, J.M. & PLEWA, M.J. Plant activation of herbicides into mutagens-the mutagenicity of atrazine metabolites in maize kernels. Mut. Res., 38: 390 - 1, 1976.
- GIERE, J.P.; JOHNSON, K.M. & PERKINS, J.H. A closer look at no-till farming. Environ., 22(6): 14-20 e 37-41, 1980.
- HANCE, R.J. & HAYNES, R.A. The kinetics of linuron and metribuzin decomposition in soil using different laboratory systems. Weed Res., 21(2): 87 - 92, 1981.
- HARRIS, C.I. Movement of pesticides in soil. J. Agr. Food Chem., 17: 80, 1969.
- HARRIS, C.I.; WOOLSON, E.A. & HUMMER, B.E. Dissipation of herbicides at three soil depths. Weed Sci., 17: 27, 1969.
- HYZARD, D.L. & ZIMDAHL, R.L. Rate of degradation of metribuzin and two analog in soils. Weed Sci., 22(1): 75 - 79, 1974.
- JORDAN, L.S. Foreword (The triazine herbicides). Res. Rev., 32, 1970. p. VII - XLIII.
- KEARNEY, P.C. Summary and conclusions (The triazine herbicides). Res. Rev., 32: 391 - 9, 1970.
- KEARNEY, P.C.; KAUFMAN, D.D. & SHEETS, T.J. Metabolites of simazine by Aspergillus fumigatus. J. Agr. Food Chem., 13: 369, 1965.

- KLEPPER, L.A. Inhibition of nitrite reduction by photosynthetic inhibitors. Weed Sci., 23(3): 188 - 90, 1975.
- KNUSLI, E. History of the development of triazine herbicides. Res. Rev., 32: 1 - 9, 1970.
- KOHN, G.K. Bioassay as a monitoring tool. Res. Rev., 76: 99-122, 1980.
- LADLIE, J.S.; MEGGITT, W.F. & PENNER, D. Effects of soil pH on microbial degradation, adsorption and mobility of metribuzin. Weed Sci., 24(5): 477 - 81, 1976a.
- LADLIE, J.S.; MEGGITT, W.F. & PENNER, D. Role of pH on metribuzin dissipation in field soils. Weed Sci., 24(5): 508 - 511, 1976b.
- LAFLEUR, K.S. Sorption of metribuzin by model soils and economic soils: rates and equilibria. Soil Sci., 127(1): 51- 5, 1979.
- LAFLEUR, K.S. Metribuzin movement in soil columns: Observation and prediction. Soil Sci., 129(2): 107 - 14, 1980.
- LAMOUREUX, G.L.; STAFFORD, L.E. & SHIMABUKURO, R.H. Conjugation of 2-chloro-4,6-bis-s-triazines in higher plants. J. Agr. Food Chem., 20(5): 1004 - 10, 1972.
- LAY, M.M. & ILNICKI, R.D. The residual activity of metribuzin in soil. Weed Res., 14(5): 289 - 91, 1974.
- LUSBY, W.R. & KEARNEY, P.C. Gas chromatographic mass spectral analyses of s-triazine metabolites. J. Agr. Food Chem., 26(3): 635 - 8, 1978.

- MARTIN, H. & WORTHING, C.R. eds. Pesticide Manual. 5th. ed. London, Crop Protection Council, 1977. 593p.
- MCKIM, J.M.; BENOIT, D.A.; BIESINGER, K.E.; BRUNGS, W.A. & SIEFERT, R.E. Effects of pollution on freshwater fish. J. Wat. Poll. Contr. Fed., 47(6): 1711 - 66, 1975.
- MELNIKOW, N.N. Heterocyclic compounds with three heteroatoms in the ring. In: Chemistry of pesticides, New York, Springer-Verlag, 1971. p. 480.
- MURNIK, M.R. & NASH, C.L. Mutagenicity of the triazine herbicides atrazine, cyanazine and simazine in Drosophila melanogaster. J. Tox. Env. Health, 3: 691-7, 1977.
- MURPHY, S.D. Pesticides. In: DOULL, J.; KLAASSEN, C.D. & AMUR; M.O. Casarett and Doull's Toxicology. New York, Mac - Millan Pub. Co., Inc., 1980. p. 392.
- MURPHY, R.T.; HOFBERG, A.H. & BUSER, H.R. Collaborative study of a gas chromatographic method for the analysis of atrazine. J. Assoc. Off. Anal. Chem., 54(3): 697-9, 1971.
- NAQVI, S.M.; LEUNG, T. and NAQVI, Z.M. Toxicities of paraquat and metribuzin (Sencor) herbicides to the fresh-water copepods, Eucyclops agilis and Diaptomus mississippiensis. Environ. Pollut. Ser. A, 26: 275 - 80, 1981.
- PAPE, B.E. & ZABIK, M.J. Photochemistry of bioactive compounds. Solution-phase photochemistry of symmetrical triazines. J. Agr. Food Chem., 20(2): 316 - 20, 1972.
- PLEWA, M.J. & GENTILE, J.M. Mutagenicity of atrazine: a maize-microbe bioassay. Mut. Res., 38: 287 - 92, 1976.

- PLIMMER, J.R. & KEARNEY, P.C. Free radical oxidation of pesticides. Weed Sci. Soc. Amer. Abstr., 1968. p. 20.
- PLIMMER, J.R.; KEARNEY, P.C. & KLINGEBIEL, U.I. A study of the mechanism of detoxification of some s-triazines. Weed Sci. Soc. Amer. Abstr., 1969. p. 202.
- RICHARDSON, J.T.; FRANS, R.E. & TALBERT, R.E. Reactions of Euglena gracilis to fluometuron, MSMA, metribuzin and glyphosate. Weed Sci., 27(6): 619 - 24, 1979.
- ROBERTS, G.C.; SIRONS, G.J.; FRANK, R. and COLLINS, H.E. Triazine residues in a watershed in Southwestern Ontario, Canada (1973-1975). Biological Abstract, 71(2): 1379, 1981.
- SAVAGE, K.E. Metribuzin persistence in soil. Weed Sci., 25(1): 55 - 9, 1977.
- SCOTT, H.D. & PAETZOLD, R.F. Effects of soil moisture on the diffusion coefficients and activation energies of tritiated water, chloride and metribuzin. Soil Sci. Soc. Am. J., 42(1): 23- 7, 1978.
- SHAROM, M.S. & STEPHENSON, G.R. Behavior and rate of metribuzin in eight Ontario soils. Weed Sci., 24(2): 153 - 60, 1976.
- ST. JOHN, L.E.; AMMERING, J.W.; WAGNER, D.G. WARNER, R.G. E LISK, D.J. Fate of 4,6-dinitro-2-isobutylphenol, 2-chloro-4,6-bis-(ethylamino)-s-triazine, and pentachloronitrobenzene in the dairy cow. J. Dairy Sci., 48: 502-3, 1965.

- VAN ASSCHE, C.J. Characterization of a common molecular target for selected structures of photosynthesis inhibiting herbicide. Advances in Pesticide Science. New York. Pergamon Press, 1978, p. 494-8.
- WALKER, A. Simulation of the persistence of eight soil-applied herbicides. Weed Res., 18(5): 305 - 14, 1978.
- WEBER, J.B. Ionization of buthidazole, VEL 3510, tebuthiuron, fluoridone, metribuzin and prometryne. Weed Sci., 28(5) : 467 - 74, 1980.
- WEBSTER, G.R.B. & REIMER. Field degradation of the herbicide metribuzin and its degradation products in a Manitoba Sandy loam soil. Weed Res., 16(3): 191 - 6, 1976.
- WEBSTER, G.R.B.; SARNA, L.P. & MACDONALD, S.R. Nonbiological degradation of the herbicide metribuzin in Manitoba soils. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 20: 401 - 8, 1978.
- ZWIERZ, K.; TOMASZEWSKI, J.; ROZANSKI, A. & KRECZKO, S. Glycoprotein metabolism in the guinea pig gastric mucosa in chronic metribuzin poisoning. Acta Biol. Acad. Sci. Hung., 31(1): 69 - 74, 1981.

PARAQUAT

## TOXICOLOGIA DOS HERBICIDAS BIPIRIDIS: PARAQUAT

## 1. INTRODUÇÃO

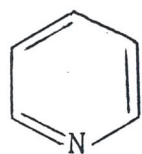
O paraquat e o diquat são dois compostos derivados do íon biperidinium, com propriedades químicas e físicas semelhantes. Ambos são largamente empregados como herbicidas (dessecantes, desfolhantes) e exercem seus efeitos por mecanismos análogos (CALDERBANK, 1968).

O paraquat é um herbicida de contato, pertencente ao grupo dos sais quaternários do biperidinium. Foi preparado originalmente em 1882, mas apesar da química dos sais quaternários do 4,4'-biperidinium ser conhecida já desde esta data, as propriedades herbicidas de tais compostos só foram descobertas entre 1955 e 1960 (HALEY, 1979; WEIDEL & RUSSO, 1882).

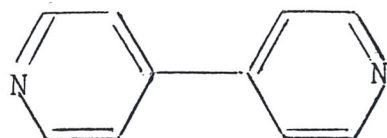
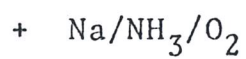
O paraquat foi introduzido no comércio em 1958 pela Imperial Chemical Industries Ltd, Plant Protection Division (ASHTON, 1981; CALDERBANK, 1968; MARTIN & WORTHING, 1977).

## 1.1. SÍNTESE

A síntese do paraquat é feita por meio de uma reação de acoplamento entre duas moléculas de piridina na presença de sódio em amônia anidra e posterior quaternização do 4-4'-biperidil com o cloreto de metila (Fig. 1) (CALDERBANK, 1968; HALEY, 1979; MARTIN & WORTHING, 1977).



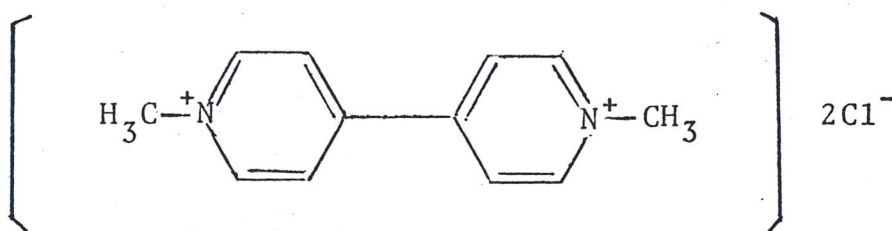
piridina



4,4' - biperidil



cloreto de metila



paraquat

FIGURA 1 - SÍNTESE DO PARAQUAT

## 1.2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS (HALEY, 1979;WHO, 1975)

Nome químico : 1,1'-dimetil-4-4'-bipiridilium (ou bipiridinium)

Nome comum : paraquat

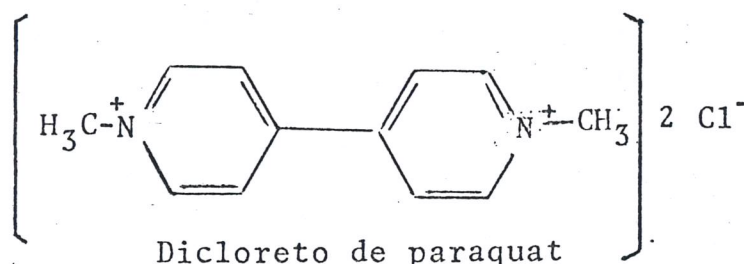
Nome de registro : Gramoxone<sup>R</sup>

Aspecto : substância pura - sólido, branco, cristalino

produto técnico - sólido, amarelo

Fórmula bruta:  $C_{12}H_{14}N_2Cl_2$

Fórmula estrutural:



Peso molecular: cátion: 186,2

dicloreto: 257,2

Gravidade específica: 1,24 a 1,26 (20/20°C)

Ponto de fusão: 175 - 180°C

Ponto de decomposição: cerca de 300°C

Pressão de vapor: não volátil

Solubilidade a 20°C: acetona - muito solúvel  
dissulfeto de carbono - quase zero

dimetilformamida - leve

etanol - extremamente baixa

querosene - quase zero

água - solúvel

Corrosividade: alta para metais

Estabilidade de estocagem: indefinidamente longa  
no recipiente original

Incompatibilidade : alquil sulfonato ou alquil  
ril sulfonato, hidrolisado  
por álcali

### 1.3. FORMULAÇÕES

O paraquat é formulado como dimetil sulfato e di-  
cloreto. As formulações mais comuns são as do di-  
cloreto, contendo 20% do princípio ativo, além de  
substâncias anticorrosivas e agentes tenso-ativos.  
A formulação, sem estes agentes, é utilizada como  
herbicida aquático. São também utilizadas formula-  
ções com outros herbicidas nas seguintes propor-  
ções:

- . 10 a 20% de paraquat e 8 a 9% de diquat ou outro  
herbicida residual,
- . 2,5% de paraquat em forma de grânulos solúveis e  
2,5% de diquat (WHO, 1975).

As formulações contendo apenas paraquat, ou este  
herbicida em mistura com outros biocidas disponí-  
veis no mercado são as seguintes:

Crisquat<sup>R</sup>, Dextrone<sup>R</sup>, Esgran<sup>R</sup>, Gramoxol<sup>R</sup>, Gramoxo-  
ne S<sup>R</sup>, Gramoxone W<sup>R</sup>, Gramuron<sup>R</sup>, Heboxone<sup>R</sup>, Para-col<sup>R</sup>,  
Pathclear<sup>R</sup>, Pillarquat<sup>R</sup>, Pillarxone<sup>R</sup> (ICI-Inglaterra),  
Terraktene<sup>R</sup>, Totocol<sup>R</sup>, Toxertotal<sup>R</sup>, Weedol<sup>R</sup>,  
Dexuron<sup>R</sup>, Sweep<sup>R</sup>, FARM CHEMICALS HANDBOOK, 1982; MARTIN &  
WORTHING, 1977).

No Brasil o paraquat é comercializado sob o nome  
de Gramoxone<sup>R</sup> (formulação aquosa contendo 200g/L  
de paraquat) e Para-col<sup>R</sup> (formulação aquosa contendo  
200g/L de paraquat e 200g/L de Diuron) (ICI do  
Brasil S/A, Catálogo Técnico de Defensivos Agrícolas).

#### 1.4. USOS

O paraquat é utilizado como agente desfolhante e dessecante em culturas de soja, cana-de-açúcar, algodão, arroz, sorgo, milho e batata, e é geralmente aplicado no período após-emergência no combate a ervas daninhas nas seguintes culturas: café, cacau, seringueira, coco, palmáceas, oleaginosas, chá, oliva, citrus, cana-de-açúcar, abacate, banana, maçã, pera, uva, algodão, arroz, batata, milho, soja, sorgo, feijão, couve, aspargo, beterraba.

As ervas daninhas controladas pelo paraquat são as anuais e perenes de folhas largas e gramíneas. O paraquat também vem sendo utilizado no combate a plantas aquáticas e algas (WHO, 1975).

No Brasil o paraquat é comercializado pela ICI (Imperial Chemical Industries), sob o nome de Gramoxone<sup>R</sup> e na forma de líquido concentrado a 20% (FORSTER & ALVES, 1977).

Na Tab. 1 são apresentados os usos na agricultura indicados para este produto.

TABELA 1 - USOS AGRÍCOLAS DO PARAQUAT NO BRASIL

Cultura	Dose L/ha Prod. Form.	Época de Apli- cação	Ervas Daninhas controladas	Aplicação e Obser- vações
Abacateiro	0,5-3,0	Após-emergência	Anuais de folhas largas e gramíneas, dessecante das perenes	Controle rápido das plantas invasoras; evitar o contato com a parte verde da planta; pode ser aplicado diversas vezes por ano.
Aspargo	1,0-3,0 (Gramoxone + espalhante a adesivo - 0,5% v/v).	Pré-plantio ou pré-emergência	Ervas daninhas a nuais, gramíneas e folhas largas; conter o cresci- mento das pere- nes	Ação de contato, procurar atingir com a pulveriza- ção todas as er- vas daninhas. Rea- plicação se neces- sário.
Bananeira	1,5-3,0	Após-emergência	Muitas espécies anuais e conten- ção do cresci- mento das pere- nes	Ação imediata com reaplicações em intervalos regu- lares. Dosagem maior na primei- ra aplicação, com redução da dose nas subsequentes.
	Para bananeira também em associação com Cotoran			
Batata doce	1,0-2,0 + adesivo	Após-emergência	Espécies anuais	Após o transplante das mudas e após a emergência das er- vas daninhas
Batatinha	1,0-2,0 + adesivo	Após-emergência	Muitas espécies anuais, gramí- neas e folhas largas e tiriri- ca	Aplicação tardia, mas antes que a ba- tatinha tenha emer- gido. Atrasar a plicação para per- mitir germinação de ervas daninhas
Cacaueiro	Em associações com Gesatop, Karmex e Surflan			

continuação da Tab. 1

Cultura	Dose L/ha Prod. Form.	Época de Apli- cação	Ervas Daninhas controladas	Aplicação e Obser- vações
Cafeeiro	1,5-3,0	Após-emergência	Ação de contato	Ação herbicida i- mediata; não atin- gir as folhas do cafeeiro. Não tem efeito residual. Aplicação em dias quentes e secos. Adicionar espalhan- te adesivo.
Para cafeeiro também em associações com			Cotoran, 2,4-D,	Karmex
Cana-de-açú- car	1,5-3,0	Após-emergência	Ação total	Ação não seletiva; aplicação com jato dirigido; não tem efeito residual; a- dicionar espalhan- te adesivo.
Para cana-de-açúcar também em associação com			2,4-D	
Chá	1,5-3,0	Após-emergência	Ação dessecante total sobre gra- míneas e folhas largas	Aplicação dirigida com matos até 15cm de altura; repetir a aplicação até 4 vezes por ano; não aplicar com vento forte.
Citrus	Para chá também em associação com 1,0-3,0	Após-emergência	Cotoran Espécies anuais, folhas largas e gramíneas e ação dessecante total	Ação de contato; a- dicionar adesivo e aplicação dirigi- da; melhor ação so- bre plantas novas em crescimento. E- vitar contato com as folhas das plan- tas cítricas e a- plicar em pomares com mais de 1 ano.
Macieira	1,5-3,0	Após-emergência	Ação total des- secante	Aplicar sobre a ve- getação daninha e dirigida; evitar contato com as fo- lhas da macieira e adicionar espalhan- te adesivo. Não a- plicar com vento forte.

continua

continuação da Tab. I

Cultura	Dose L/ha Prod. Form.	Época de Apli- cação	Ervas Daninhas controladas	Aplicação e Obser- vações
Mamoeiro	1,5-3,0	Após-emergência	Ação de contato, dessecante de plantas	Aplicação dirigida sobre as ervas dan- inhas não atingin- do as folhas do ma- moeiro, fazer duas ou três aplicações ao ano.
Mandioca	1,0-3,0	Após-emergência	Muitas espécies anuais, gramí- neas e folhas largas	Ação de contato; não atingir as partes verdes da cultura
Mangueira	Para mandioca 1,5-3,0	também em associação com Cotoran Após-emergência	Ação total des- secante	Aplicação dirigida sobre a vegetação daninha; adicionar espalhante adesivo e não aplicar com fortes ventos
Melão	1,0-2,0	Antes ou duran- te o plantio mas antes da emer- gência da cul- tura	Espécies anuais de folhas lar- gas e gramíneas	Ação de contato; a plicação em área total até antes da emergência da cul- tura e dirigida a- pós emergência
Melância	1,0-2,0	Após-emergência	Muitas espécies anuais, gramí- neas e folhas largas, ação dessecante nas espécies pere- nes	Ação de contato; a plicação em área total até antes da emergência da cul- tura e dirigida a- pós emergência
Macadâmia	1,5-3,0	Após-emergência	Ação dessecante sobre a vegeta- ção	Após o transplante das mudas e aplica- ção dirigida sobre ervas daninhas; a- ção de contato
Pessegueiro	1,5-3,0	Ação total de contato	Muitas espécies anuais e pere- nes, gramíneas e folhas largas	Ação de contato lo- cal e dessecante das plantas; não atingir a cultura e não aplicar com fortes ventos. Fa- zer reaplicação se necessária.

continuação da Tab.1

Cultura	Dose L/ha Prod. Fom.	Época de Apli- cação	Ervas Daninhas controladas	Aplicação e Obser- vação
Pimentão	1,0-2,0 + adesivo	Antes ou duran- te o transplan- te, mas não a- tingir a cul- tura	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramí- neas e dessecan- te sobre as pe- renes	Aplicar quando as er- vas daninhas esti- verem em pleno cres- cimento de 3 até 12 cm de altura.
Roseira	1,0-2,0	Após-emergên- cia	Ação total des- secante	Aplicação dirigida ou após a poda; er- vas daninhas meno- res do que a cultu- ra e evitar aplica- ção com fortes ven- tos
Seringueira	1,5-3,0	Após-emergên- cia dirigida	Ação dessecante sobre a vegeta- ção daninha	Aplicação foliar e dirigida para não atingir o tronco e as folhas da serin- gueira; evitar a- plicações com ven- to muito forte
Soja	Para seringueira também em associações com Gesatop, Karmex, Surflan Em associação com Surflan			
Tomateiro de transplante ou semeadura direta	1,0-2,0	Após-emergên- cia	Muitas espécies anuais, folhas largas e gramí- neas	Ação de contato, po- de ser aplicado an- tes da semeadura até antes da emer- gência da cultura. Pode ser usado di- rigido após emergên- cia
Videira	Em associação	com Patoran		

Fonte: FORSTER & ALVES, 1977

### 1.5. MODO DE AÇÃO HERBICIDA

A chave do mecanismo da ação herbicida dos derivados biperidís é sua capacidade de formar radicais livres por redução e subsequente auto-oxidação ao íon original (Figs. 2 e 3) (AHSTON, 1981; CALDERBANK, 1968; SLADE, 1966).

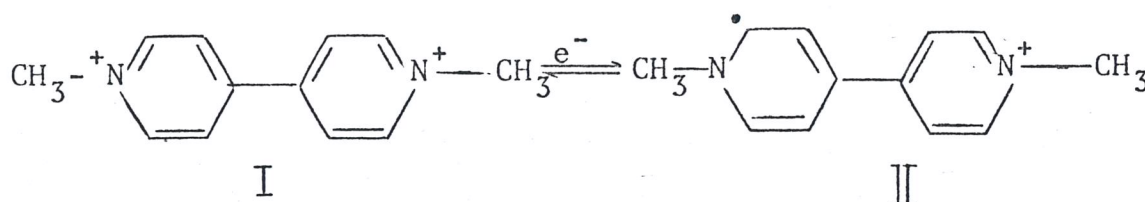


FIGURA 2 - FORMAÇÃO DE RADICAL LIVRE A PARTIR DE REDUÇÃO E DA AUTO-OXIDAÇÃO DO PARAQUAT (SLADE, 1966).

O primeiro efeito após a aplicação dos biperidís em plantas é a inibição fotossintética e a parada do crescimento (DODGE, 1975 In: BÜGER & KUNERT, 1978). O paraquat não permite a redução fotossintética do  $\text{NADP}^+$ , pois é antagonista da ferredoxina como receptor de elétrons (BUCKEL, 1972). Este primeiro efeito é acompanhado de dano à membrana do plasmalema e do tonoplasto e por subsequente deterioração de outras estruturas celulares, enquanto o dano a pigmentos e a alcalóides ocorre num estágio posterior (BAUR et alii., 1969; HARRIS & DODGE, 1972, In: BÜGER & KUNERT, 1978). Em princípio esta mesma situação ocorre em *Chlorella* sp (STOKES et alii., 1970 In: BÜGER & KUNERT, 1978).

Sua atividade herbicida provoca então uma rápida descoloração e dissecação dos tecidos das plantas verdes, que é seguida por necrose e morte das fo<sub>l</sub>has.

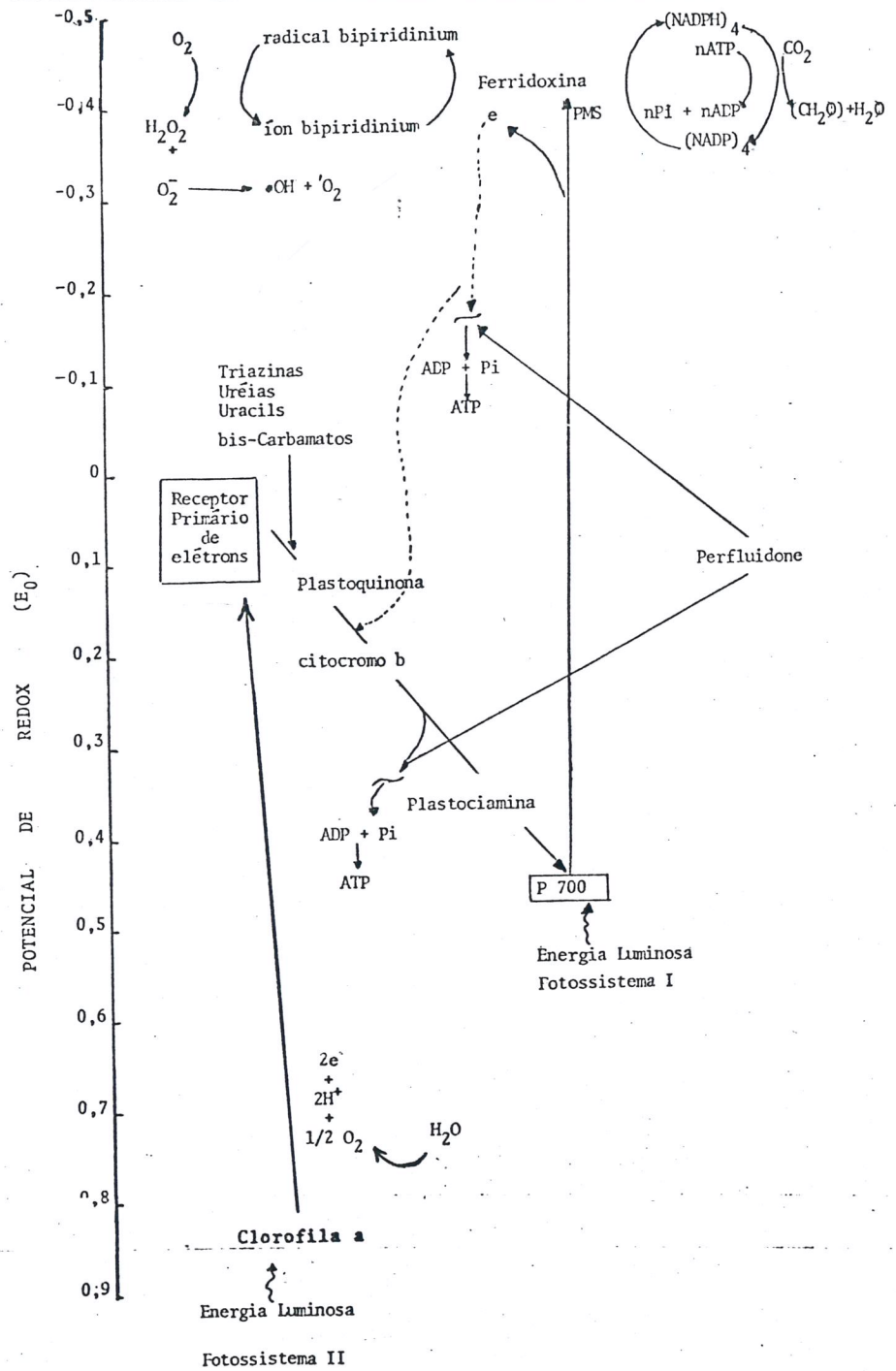


FIGURA 3 - MODELO SIMPLIFICADO DA FOTOSÍNTESE MOSTRANDO O PONTO DE AÇÃO DE VÁRIOS HERBICIDAS (ASHTON & CRAFTS, 1981a)

### 1.6. COMPORTAMENTO NO AMBIENTE

Sendo o paraquat utilizado no combate às plantas aquáticas, às ervas daninhas em muitas plantações, e como dessecante e desfolhante, pode-se encontrar resíduos deste herbicida tanto na água como no solo. O paraquat não é volátil e por isso espera-se que não haja perda para a atmosfera depois das aplicações.

A concentração de paraquat nas águas decai rapidamente após sua aplicação no combate às plantas aquáticas (BROOKER & EDWARDS, 1973). O mesmo ocorre no solo quando o agente é aplicado contra ervas daninhas (CALDERBANK, 1975).

O rápido declínio da concentração do paraquat no solo e na água, de uma maneira geral, seria devido à adsorção do paraquat pelas partículas do solo (ADAMS, 1973; CALDERBANK, 1975; HAYES, 1975; KHAN, 1974), absorção pelas plantas daninhas (BROOKER, & EDWARDS, 1973; WAY, 1971). e à decomposição pela luz do sol e ultravioleta (SLADE, 1965).

Tem-se sugerido que microorganismos aquáticos são capazes de utilizar estes herbicidas como fonte de alimento (WAY, 1971). Por outro lado, há microorganismos no solo que degradam o paraquat. (CALDERBANK, 1975).

Os herbicidas bipiridís são prontamente adsorvidos por partículas orgânicas ou inorgânicas quando aplicados no solo ou na água. O processo de adsorção é por troca iônica (ASHTON, 1981). Assim, substâncias húmicas, celulose, lignina, esterco, carbono ativado, solo orgânico (KHAN, 1974), bem como depósitos de carbonato, de lama nas folhas (WAY, 1971) podem adsorver o paraquat, reduzindo significativamente a quantidade do herbicida disponível. O paraquat é preferencialmente adsorvido pela argila constituída de kaolinita e montmorilonita, e na superfície externa da vermiculita e da mica

(ADAMS, 1973).

A adsorção dos cátions biperidís por partículas do solo e da água é um importante mecanismo de inativação biológica destes herbicidas, embora tenha sido verificado que o paraquat ligado a substâncias húmicas é susceptível ao ataque microbiano (KHAN, 1974).

SLADE, 1965 verificou que o paraquat, quando adsorvido numa superfície, é decomposto pela luz do sol, podendo assim ser transformado fotoquimicamente na superfície das folhas (Fig. 4).

Os compostos III e IV, apresentados na Fig. 4, são os dois principais produtos formados na fotodecomposição do paraquat. Isto não ocorre quando o paraquat está em solução aquosa.

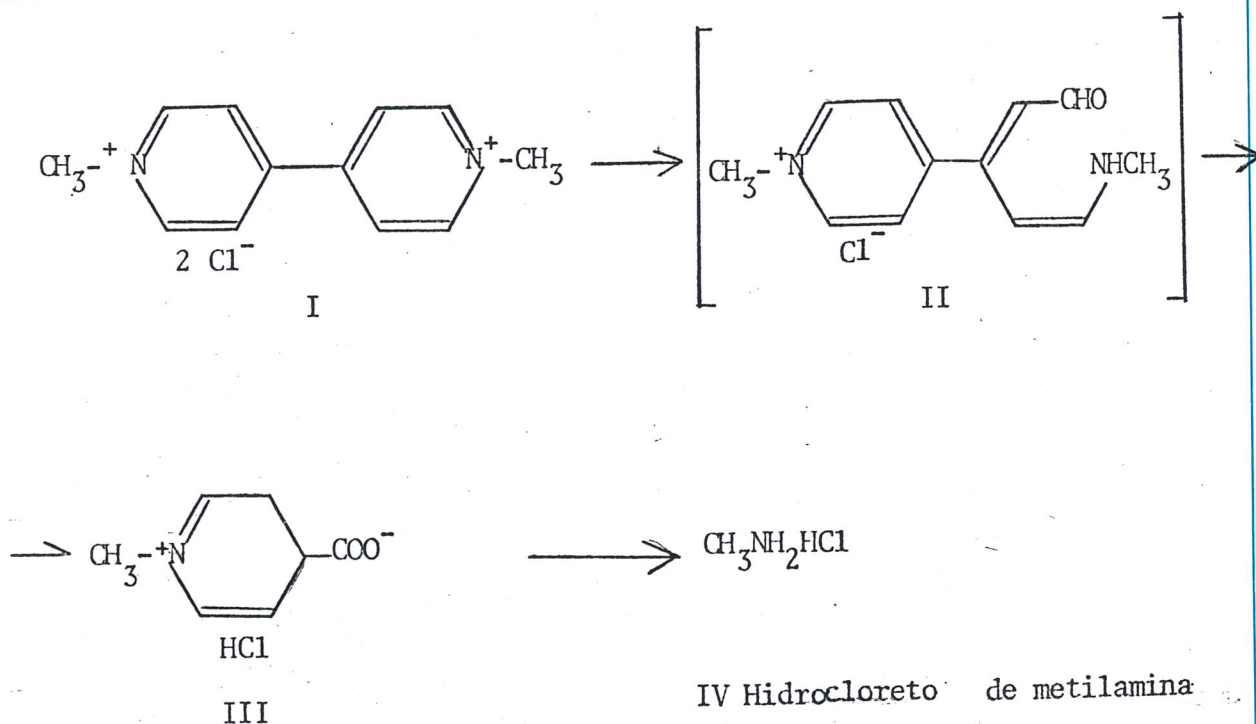


FIGURA 4 - FOTODECOMPOSIÇÃO DO PARAQUAT (SLADE, 1965)

## 2. TOXICIDADE

### 2.1. TOXICIDADE PARA O HOMEM E OUTROS ANIMAIS SUPERIORES

A dose letal 50% ( $DL_{50}$ ) do paraquat para o homem é estimada em aproximadamente 40 mg/Kg (CUNNING et alii., 1969). A dose fatal única encontra-se na faixa de 3 a 6g (FILIPOVA, 1969). No caso de um concentrado comercial de paraquat avalia-se em 10 a 15 ml a dose oral letal para adultos, enquanto que doses maciças, da ordem de 50 ml, são de tratamento muito difícil (MURPHY, 1980).

Valores de  $DL_{50}$  para algumas espécies de mamíferos e de aves são mostrados na Tab. 2. A eventual variação entre eles fica por conta dos diferentes investigadores de laboratórios. Entretanto, quando a  $DL_{50}$  é referida como mg do íon paraquat/Kg de peso corporal do animal, o cloreto e o dimetilsulfato são equitóxicos (CLARK et alii., 1966).

TABELA 2 - TOXICIDADE A CURTO PRAZO DO PARAQUAT PARA ALGUMAS ESPÉCIES DE MAMÍFEROS E DE AVES

Espécie	Sexo	Via	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)	FONTE
Rato	-	Oral	40	DANILOVA et alii, 1965, In: HALEY, 1979
Rato	M	Oral	100	KIMBROUGH & GAINES, 1970
Rato	F	Oral	110	idem
Rato	F	Oral	21 (90 dias)	idem
Rato	F	Oral	104-152 (ion)	CLARK et alii., 1966
Rato	-	Oral	200	HOWE & WRIGHT, 1965
Rato	-	Oral	157	JENNINGS, 1967, In: HALEY, 1979.
Rato	-	-	138,4	VERBETSKII & STOLYARCHUK, 1967, In: HALEY, 1979
Rato	-	Subcutânea	26 (dimetilsulfato)	ZAKRIVIDOROGA et alii, 1966, In: HALEY, 1979
Rato	-	Subcutânea	19,3 (dicloreto)	idem
Rato	F	Intraperitoneal	14-21 (ion)	CLARK et alii, 1966
Rato	-	Oral	126	MURRAY & GIBSON, 1972
Rato	M	Dérmica	80	KIMBROUGH & GAINES, 1970
Rato	F	Dérmica	90	idem
Camundongo	-	Oral	120	DANILOVA et alii, 1965, In: HALEY, 1979
Camundongo	-	-	37,5	VERBETSKII & STOLYARCHUK, 1967, In: HALEY, 1979
Cobaia	-	Oral	60	DANILOVA et alii, 1965, In: HALEY, 1979
Cobaia	M	Oral	22-41	CLARK et alii, 1966
Cobaia	F	Intraperitoneal	3 (ion)	idem

continua

continuação da Tab. 2

Espécie	Sexo	Via	DL <sub>50</sub> (mg/Kg)	FONTE
Cobaia	-	-	40	VERBETSKII & STOLYARCHUK, 1967, In: HALEY 1979
Cobaia	-	Oral	40-80	HOWE & WRIGHT 1965
Cobaia	-	Oral	30	GAGE, 1969, In: HALEY, 1979
Cobaia	-	Oral	22	MURRAY & GIBSON, 1972
Coelho	-	Oral	150	DANILOVA ecol., 1965 In: HALEY, 1979
Coelho	-	Oral	48,9	VERBETSKII & STOLYARCHUK, 1967, In: HALEY, 1979
Coelho	-	Dérmica	346	DANILOVA et alii, 1965, In: HALEY, 1979
Gato	F	Oral	26-46	CLARK et alii, 1966
Gato	-	Oral	40-50	HOWE & WRIGHT, 1965
Galinha	F	Oral	200-346	CLARK et alii, 1966
Galinha	F	Oral	300-380	HOWE & WRIGHT, 1965
Galinha	F	Oral	260	GAGE, 1969 In: HALEY, 1979
Vaca	F	Oral	50-75	HOWE & WRIGHT, 1965
Carneiro	-	Oral	50-75	idem
Macaco	-	Oral	50	MURRAY & GIBSON, 1972
Peru	-	Oral	290	SMALLEY, 1973
Peru	-	Intraperi tonial	100	idem
Peru	-	Intraveno sa	20	idem
Peru	-	Dérmica	500	idem

Na exposição de animais por via respiratória a aerossóis de paraquat, a concentração letal - 50% ( $CL_{50}$ ) é função do tempo de exposição e da concentração do herbicida. Para o rato a concentração letal é de  $6 \mu\text{g/L}$ . Cobaias e camundongos machos são tão sensíveis quanto o rato, enquanto camundongos fêmeas e coelhos são menos sensíveis. Cães expostos a  $25 \mu\text{g/L}$  de paraquat durante 1 hora não mostraram efeitos nocivos (HALEY, 1979). O tamanho da partícula do aerossol também influencia a toxicidade. Assim, para o rato, as partículas mais nocivas são as de  $3 \mu\text{m}$  de diâmetro, as menores não são retidas e as maiores não penetram na área alveolar. Exposições diárias repetidas de ratos, por 6 horas, durante 3 semanas, a  $0,4 \mu\text{g/L}$  de aerossóis de paraquat, produziram irritação pulmonar, mas não mortes. A exposição à concentração de  $0,1 \mu\text{g/L}$  não produziu qualquer efeito (GAGE, 1968b).

Em vários países, são estabelecidos limites de tolerância para resíduos de paraquat em produtos vegetais e animais que servirão de alimentos para o homem e outras espécies. Por exemplo, nos E.U.A., tais limites vão desde  $5,0 \text{ ppm}$  para a alfafa, pastos, etc.; até  $0,5 \text{ ppm}$  para sementes de algodão, batatas, beterrabas, cana-de-açúcar, etc.;  $0,05 \text{ ppm}$  para maçãs, bananas, frutas cítricas, figos, melão, sorgo, tomate, etc.; e  $0,01 \text{ ppm}$  para ovos, leite, carnes, gordura, etc.

Nos E.U.A. o uso do paraquat em programas de controle da produção ilícita de maconha e heroína tem provocado interesse pela sua toxicidade. Resíduos elevados de paraquat poderiam ser inalados ao se fumar um cigarro de maconha contaminado com  $1000 \text{ ppm}$  do praguicida (SMITH, 1978).

## 2.2. TOXICIDADE PARA ORGANISMOS AQUÁTICOS

A aplicação de herbicidas em corpos d'água para o controle de plantas aquáticas produz dois tipos de efeitos (BROOKER & EDWARDS, 1975):

- a. efeito primário: resultado da ação direta dos herbicidas nas plantas aquáticas, nos organismos aquáticos e na água com relação ao seu uso posterior;
- b. efeitos secundários ou indiretos : influenciando a conservação das espécies de organismos aquáticos.

Na Fig. 5 a sequência destes efeitos é mostrada esquematicamente.

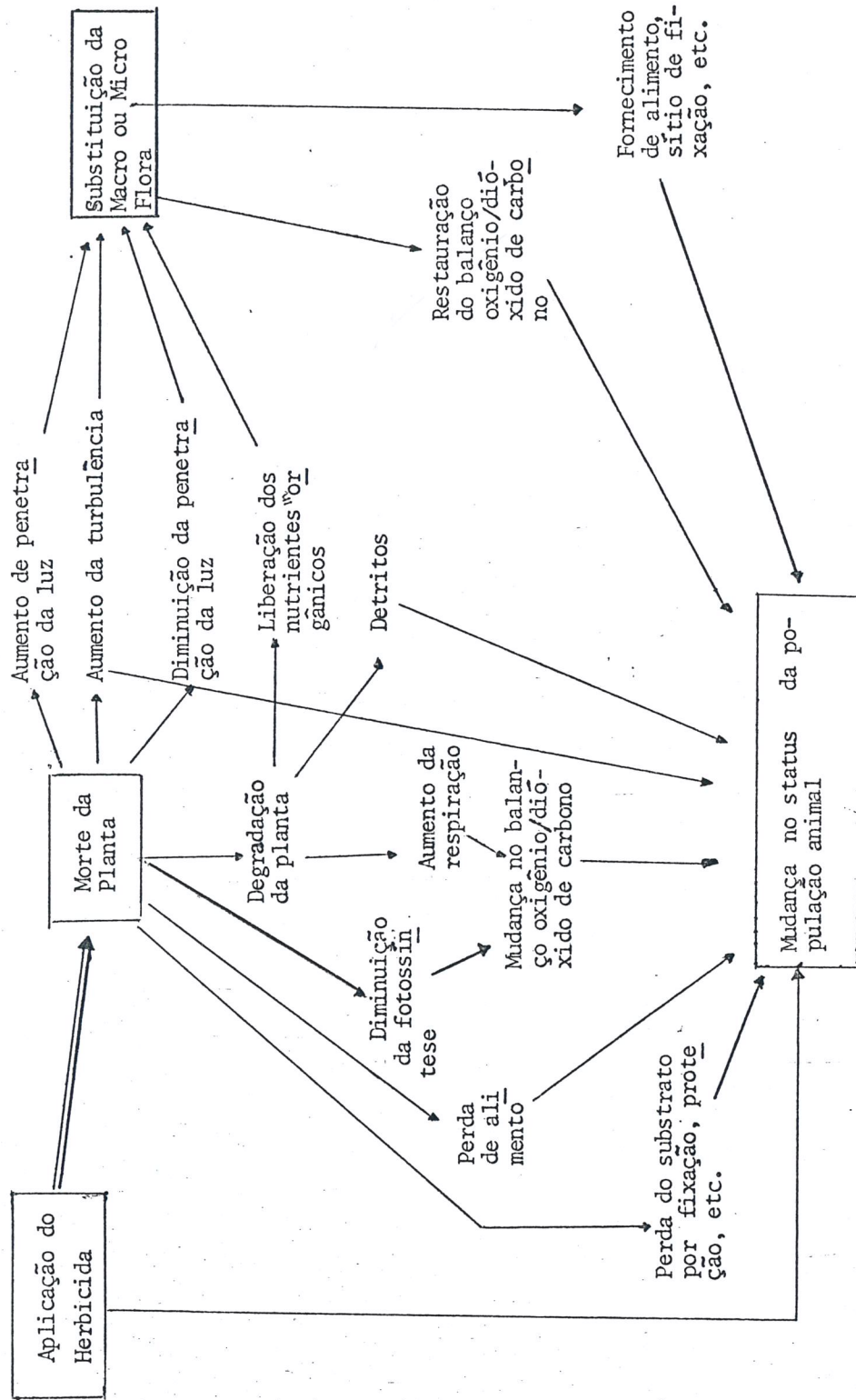


FIGURA 5 - EFEITOS RESULTANTES DA APLICAÇÃO DE HERBICIDAS EM PLANTAS AQUÁTICAS (BROOKER & EDWARDS, 1975)

A ação direta dos herbicidas sobre organismos aquáticos tem sido bastante estudada (CROSBY & TUCKER, 1966; FÖLMAR, 1978; HILDEBRAND et alii., 1980; HULBERT, 1975; SANDERS, 1970).

## 2.2.1. TOXICIDADE PARA ORGANISMOS DE ÁGUA DOCE

### 2.2.1.a. TOXICIDADE PARA CRUSTÁCEOS

CROSBY & TUCKER, 1966, testaram uma série de herbicidas aquáticos, dentre eles o paraquat (padrão técnico), com o microcrustáceo Daphnia magna. O valor da concentração inibitória para 50% dos organismos ( $CI_{50}$ ), após exposição por 26 horas ao agente tóxico, foi de 11,0 ppm, com intervalo de confiança a 95% de 9,1 a 12,2 ppm. Após este período de exposição, os organismos sobreviventes foram transferidos para recipientes com água limpa. Verificou-se que houve dano aos organismos durante o período de exposição, mas o efeito letal manifestou-se após 26 horas. Este efeito não foi mensurado através da  $CI_{50}$  estabelecida. Este aspecto é de suma importância, pois a  $CI_{50}$  avaliada não representa o efeito total da exposição aos herbicidas no meio ambiente, independentemente do grau de persistência dos compostos iniciais, ou dos seus produtos de decomposição, (Tab. 3).

TABELA 3 - MORTALIDADE DA DAPHNIA MÓVEL APÓS 26 HORAS DE EXPOSIÇÃO AO PARAQUAT

CONCENTRAÇÃO INICIAL DO PARAQUAT mg/L	<u>DAPHNIA</u> IMÓVEL %	TEMPO ATÉ A MORTE* (DIAS)
6	24	2
8	56	2
10	64	2
12	72	1
14	70	1

Fonte: CROSBY & TUCKER, 1966

\* Tempo necessário para a morte de todos os organismos sobreviventes que foram transferidos para água limpa

SANDERS, 1969 (In: HULBERT, 1975) estudou a toxicidade do paraquat para Gammarus lacustris, a 21,1°C. A  $CL_{50}$  (concentração letal para 50% dos organismos), 96 horas, foi de 11 ppm.

SANDERS & COPE, 1966, (In: HULBERT, 1975) avaliaram a toxicidade de vários herbicidas para Daphnia pulex. A  $CE_{50}$  (concentração efetiva para 50% dos organismos), 48 horas, para o paraquat foi de 11 ppm.

BENIJTS-CLAUS & PERSOONE, 1975, estudaram a toxicidade do paraquat, do diquat e do 2,4-D para Daphnia magna e Daphnia pulex. Foram avaliadas as toxicidades: do paraquat de dois agentes molhantes que fazem parte de uma formulação do paraquat (Gramoxone); e do paraquat misturado com os dois agentes molhantes. Os resultados constam da Tab. 4.

TABELA 4 - TOXICIDADE PARA DAPHNIA MAGNA E D. PULEX DE PARAQUAT, DE DOIS AGENTES MOLHANTES, E DO PARAQUAT COM OS AGENTES MOLHANTES

PRODUTO \ ORGANISMO	<u>DAPHNIA MAGNA</u>		<u>DAPHNIA PULEX</u>	
	ADULTOS	LARVA	ADULTOS	LARVA
Paraquat (sem agente molhante)				
24 horas	7,1	6,1	7,4	4,0
48 horas	3,7	2,8	2,4	1,3
Paraquat (com agente molhante)				
24 horas	7,6	2,8	7,0	4,2
48 horas	3,2	1,8	2,7	1,0
Agente Molhante Lissopol NX				
24 horas	49,0	14,2	11,5	6,6
48 horas	17,0	12,2	8,5	4,8
DS "4392"				
24 horas	15,5	5,3	5,3	4,2
48 horas	11,4	4,3	4,2	3,7

Fonte: BENIJTS-CLAUS & PERSOONE (1975)

A toxicidade dos agentes molhantes (Lissopol NX e DS "4392") foi menor que a do paraquat. A toxicidade do paraquat sem e com os agentes molhantes foi semelhante.

BROOKES & EDWARDS, 1974, testaram 2 formulações do paraquat: Gramoxone S (solução aquosa do paraquat) e Gramoxone W (solução aquosa do paraquat contendo agentes molhantes), com Asellus meridians e Daphnia hialina variedade lacustris. Os testes com Asellus meridians foram realizados em diferentes temperaturas. A toxicidade do paraquat para este organismo foi mais elevada na temperatura de 15°C. Os resultados constam da Tab. 5.

TABELA 5 - TOXICIDADE DO PARAQUAT PARA DAPHNIA HIALINA E ASELLUS MERIDIANS

ORGANISMO	TEMPERATURA (°C)	CL <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mg/L)	LIMITE DE CONFIANÇA	FORMULAÇÃO DO GRAMOXONE
<u>Asellus meridians</u>	5	1,30	0,62 a 2,73	W <sup>b</sup>
	5	3,50	1,94 a 6,30	S <sup>c</sup>
	10	2,60	1,20 a 5,70	W
	15	0,20	0,10 a 0,40	W
	15	0,24	0,10 a 0,58	S
<u>Daphnia hialina</u>	10	2,50	1,57 a 3,64	W

Fonte: BROOKES & EDWARDS, (1974)

a. concentração letal para 50% dos organismos

b. solução aquosa do paraquat contendo agentes molhantes

c. solução aquosa do paraquat

Os mesmos autores realizaram estudos no Reservatório de Barry, onde o paraquat foi aplicado na concentração de 1 mg/L para o combate a Potamogeton pectinatus e Niriophyllum spicatum, e verificaram que para o A. meridians (organismo que vive associado ao sedimento), apesar da elevada sensibilidade mostrada nos testes de laboratório não houve evidências de que a aplicação do herbicida tivesse causado efeitos adversos na população desse organismo.

Com relação ao zooplâncton, o cladóceros Chydorus sphaericus parece ter sido afetado, tanto pela aplicação do paraquat, como, indiretamente, devido à destruição das plantas durante o seu período de reprodução.

WAY et alii., 1971, verificaram ocorrência de morte de Asellus sp durante a aplicação de paraquat ( 0,5 mg/L) no controle de Elodea, no lago de Oxton.

NAQVI et alii., 1980, verificaram a toxicidade do diquat e do paraquat a copépodos. Na Tab. 6 são apresentadossos resultados obtidos por estes autores.

TABELA 6 - VALORES DA  $CL_{50}$  (PPM) DO PARAQUAT (análise através de probitos) PARA COPEÉPODOS DE ÁGUA DOCE, DIAPTOMUS SP (90% da amostra) E EUCYCLOPS SP (10% da amostra)

TEMPO DE EXPOSIÇÃO	$CL_{50}$ (ppm)	LIMITE (ppm)	
		INFERIOR	SUPERIOR
24 horas	10,0	7,0	17,0
48 horas	5,3	3,9	8,1

Fonte: NAQVI et alii., (1980)

LEUNG et alii., 1980, testaram a toxicidade do paraquat para o camarão de água doce Procamburus clarkii, Este camarão foi selecionado como organismo teste de vido à sua importância comercial no Estado de Louisiana, onde o consumo é bastante elevado. Os achados estão na Tab. 7.

TABELA 7 - VALORES DA CL<sub>50</sub> (PPM) DO PARAQUAT (análise através de probitos) PARA O PRO - CAMBURUS CLARKII

TEMPO DE EXPOSIÇÃO	CL <sub>50</sub> (ppm) <u>PROCAMBURUS CLARKII</u>	
	JOVENS	ADULTOS
24 horas	-	-
48 horas	5,2	39,0
72 horas	2,4	17,0
96 horas	1,4	-

Os animais adultos foram mais tolerantes do que os jovens, cerca de 7,5 vezes na exposição por 48 horas ao paraquat e 6,9 vezes na exposição por 72 horas. A CL<sub>50</sub> para 24 horas de exposição não foi computada devido ao pequeno número de mortes ocorrido neste período de observação.

#### 2.2.1.b. TOXICIDADE PARA ALGAS

TSAY et alii., 1970, estudaram a interação do cobre e do cianeto na toxicidade do paraquat para Chlorella pyrenoidosa. O cobre é um constituinte essencial de muitos sistemas enzimáticos, como a citocromo oxidase. Assim, esta enzima contendo Cu<sup>++</sup> e que se oxida na sequência de transferência de elétrons dentro da mitocôndria poderia estar diretamente envolvida com a fitotoxicidade do paraquat.

O efeito inibitório do Cu<sup>++</sup> na ação do paraquat foi significativamente reduzido com a adição de CN<sup>-</sup> na concentração de 16 ppm. Houve um antago -

nismo entre o cianeto e o cobre. O  $CN^-$  bloqueia o sistema de transferência de um elétron do  $Cu^{++}$  para a proteína no metabolismo oxidativo. Este mecanismo pode ser ativo na diminuição do efeito inibitório do  $Cu^{++}$  na fitotoxicidade do paraquat à C. pyrenoidosa.

BENIJTS-CLAUS & PERSOONE, 1975, avaliaram a toxicidade do paraquat, em diferentes proporções de dois agentes molhantes ou detergentes ( DS "4392" também denominado Ethomene S25 e Lisso - pol NX), para Scenedesmus opoliensis. Para a análise dos resultados foi utilizado o método fatorial, a fim de se verificar a influência dos dois agentes molhantes e do paraquat na toxicidade da formulação. Os resultados constam da Fig.6.

Paraquat

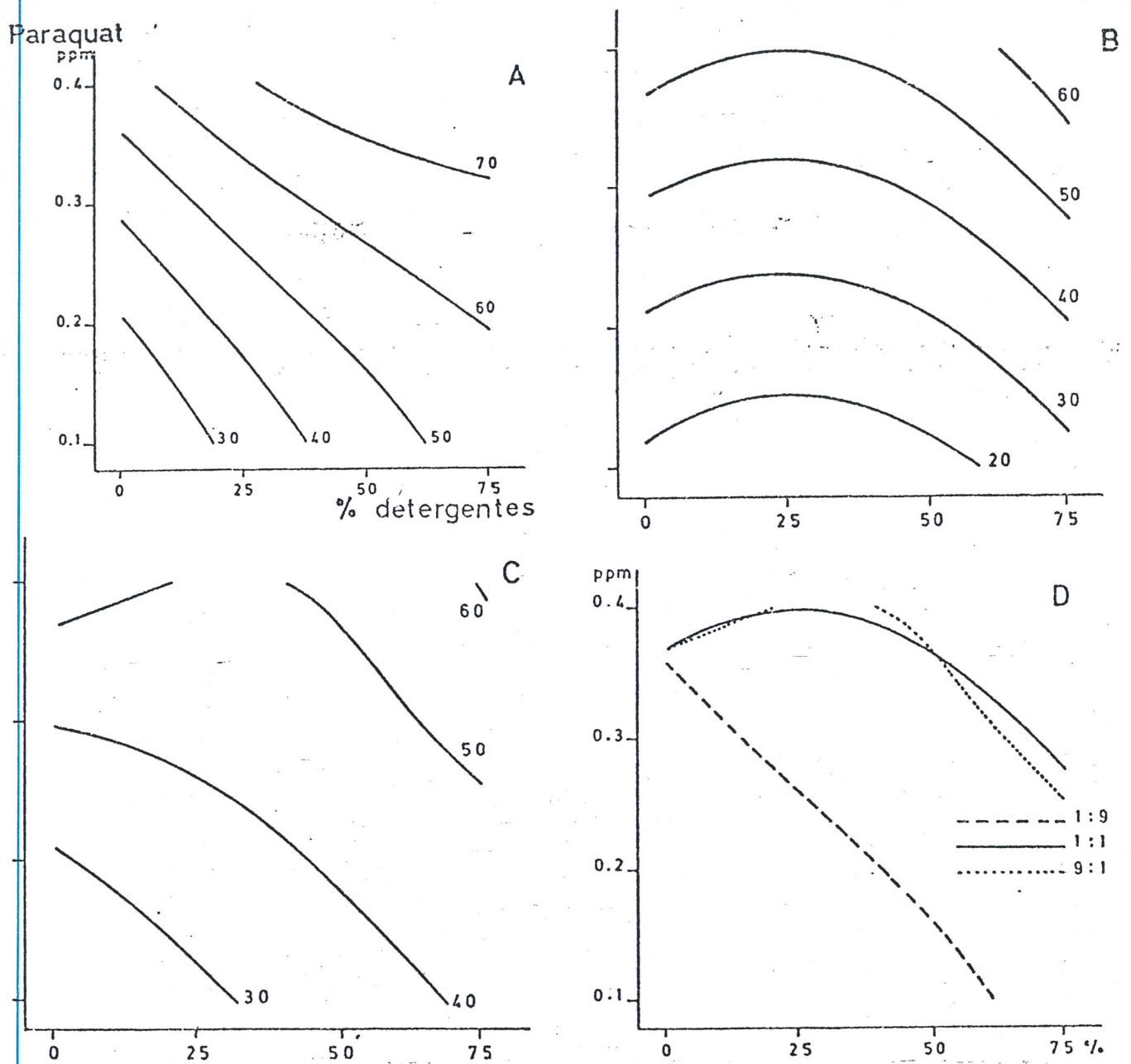


FIGURA 6 - PERCENTAGEM DE INIBIÇÃO DO CRESCIMENTO DE *SCENEDESMUS OPOLIENSIS* EM FUNÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DO PARAQUAT E DOS DETERGENTES ÉTHOMENE S25 E LISSAPOL NX (BENIJTS-CLAUS & PERSOONE, 1975)

- A: Ethomene S25 e Lissapol NX 1/9  
 C: Ethomene S25 e Lissapol NX 9/1  
 B: Ethomene S25 e Lissapol NX 1/1  
 D: isopletras para 50% de inibição

Verifica-se pelos gráficos que um crescimento linear da concentração de agentes molhantes e do paraquat resulta num aumento também linear da toxicidade. Exceto no caso da adição de 25% de detergentes na proporção 1:1 e 9:1 de EthomeneS25-Lissopol NX, a adição de detergentes sempre aumentou a toxicidade do produto comercial. WAY et alii., 1971, (In: NAQVI et alii., 1980) verificaram a toxicidade do dicloreto de paraquat (75% do íon paraquat) a culturas unialgais de Stigeoclonium, Cladophora e Mougeotia. Estas culturas foram tratadas com 1 mg/L do íon paraquat. Para o Stigeoclonium o tempo necessário para a morte da cultura foi de 48 horas; no mesmo período uma grande proporção de células de Cladophora morreram, porém mais de 48 horas foram necessárias para a morte completa desta cultura. Depois de 96 horas, observou-se que a cultura de Mougeotia não estava aparentemente danificada e quando transferida para um meio livre de paraquat continuou a crescer ativamente. Mesmo na concentração de 10 mg/L do íon paraquat foram necessárias 72 horas de exposição para a morte de toda a cultura da Mougeotia. WAY et alii., 1971, testaram também a toxicidade do paraquat para culturas de Chlamydomonas contendo 9 500 células/ml. Seus resultados encontram-se na Tab. 8.

TABELA 8 - TAXA DE SOBREVIVÊNCIA DO CHLAMYDOMONAS APÓS TRATAMENTO COM PARAQUAT

CONCENTRAÇÃO INICIAL (mg/L)	SOBREVIVÊNCIA 1 DIA APÓS O TRATAMENTO (%)	SOBREVIVÊNCIA 2 DIAS APÓS O TRATAMENTO (%)	SOBREVIVÊNCIA 3 DIAS APÓS O TRATAMENTO (%)
20	10	0	0
10	10	0	0
5	30	0	0
2,5	48	25	78
1,25	50	30	50

Fonte: WAY et alii. (1971)

Os estudos realizados por WAY et alii., 1971 e BROOKER & EDWARDS, 1973a, 1973b, 1974, apresentam uma extensa discussão sobre os efeitos do paraquat em populações naturais do fitoplâncton e invertebra dos plantônicos e bentônicos.

#### 2.2.1.c. TOXICIDADE PARA INSETOS

BROOKER & EDWARDS, 1974, estudaram a toxicidade do paraquat em laboratórios para ninfas de Cibon dipterum e Sigara sp. e para larvas de quarto estágio de Psectrocladius sp. Os resultados encontrados constam da Tab.9.

TABELA 9 - TOXICIDADE DO PARAQUAT PARA INSETOS

ORGANISMO	TEMPERATURA (°C)	CL <sub>50</sub> (mg/L)	INTERVALO DE CONFIAN ÇA. (95%)	FORMULAÇÃO DO GRAMOXO NE*
<u>Cléon dip- terum</u>	10	29,0	14,5 a 58,0	W
<u>Psectrocla- dius sp.</u>	10	>100	-	W
	15	> 200	-	S
<u>Sigara sp.</u>	10	5,0	2,77 a 9,0	W

Fonte: BROOKES & EDWARDS, (1974)

\* Gramoxone S (= Esgram): solução aquosa do paraquat  
Gramoxone W: solução aquosa do paraquat contendo agentes molhantes

Estes autores verificaram que no Reservatório de Barry, após a aplicação do paraquat na concentração de 1mg/L, as espécies de Chironomidae não foram afetadas.

SANDERS & COPE, 1968, estudaram a toxicidade de vários praguicidas a tres espécies de plecopteros. A

CL<sub>50</sub>, 96 horas, do paraquat para Pteronarcys californica, testada a 15°C, está acima de 100 mg/L.

KAM-WING & FURTADO, 1977, avaliaram a toxicidade do paraquat a Nymphula responsalis. A DL<sub>50</sub> para este organismo foi de 22,2 µg/ml.

#### 2.2.1.d. TOXICIDADE PARA PEIXES

BENIJTS-CLAUS & PERSOONE, 1975 avaliaram a toxicidade do paraquat para os peixes Brachydanio rerio e Poecilia reticulata. Os autores pesquisaram a toxicidade do herbicida sozinho, em mistura com agentes molhantes, e dos agentes molhantes (Lissapol NX, DS 4392) em separado. Para o Brachydanio rerio o paraquat sozinho mostrou-se menos tóxico do que suas misturas com os agentes molhantes e do que estes testados separadamente. Para o Poecilia reticulata o aumento da concentração do paraquat nos ensaios acarretou repercussões mais graves na toxicidade do que o aumento da concentração dos agentes molhantes e a adição destes é responsável pela maior toxicidade da formulação comercial.

KAM-WING & FURTADO, 1977, realizaram estudos toxicológicos com quatro herbicidas: dalapon, diquat, paraquat e tok E25, com Poecilia reticulata e Nasbora trilineata. Os Limites Máximos de Tolerância, 96 horas, do paraquat para Poecilia reticulata e Nasbora trilineata foram de 11,5 ppm e 6,99 ppm respectivamente.

A característica de dureza ou não da água também é capaz de influenciar a toxicidade do paraquat. Assim, para o peixe arlequim (Rasbora heteromorpha) a toxicidade do herbicida é maior quando ele se encontra em água mole, do que em água dura (TOOBY, 1971 In: BROOKES & EDWARDS, 1975) (Tab.10).

TABELA 10 - INFLUÊNCIA DA DUREZA DA ÁGUA SOBRE A TOXICIDADE DO PARAQUAT PARA O PEIXE ARLEQUIM (RASBORA HETEROMORPHA)

TIPO DE ÁGUA	CL <sub>50</sub> (mg/L)	
	24 HORAS	48 HORAS
Dura	235	160
Mole	127	56

Fonte: TOOBY, 1971 (In: BROOKER & EDWARDS, 1975)

Na Tab. 11 são apresentados os resultados dos testes de toxicidade aguda para várias espécies de peixes.

TABELA 11 - TOXICIDADE AGUDA DO PARAQUAT PARA VÁRIAS ESPÉCIES DE PEIXES

ESPÉCIE TESTADA	CL <sub>50</sub> (ppm)		
	24 HORAS	48 HORAS	96 HORAS
<u>Salmo gairdneri</u> *	109	62	32
<u>Salmo trutta</u> *	-	-	>25
<u>Rasbora hetero - morpha</u> **	32,5	23	-
<u>Rasbora hetero - morpha</u> **	67	38	-

Fonte: \* AUSTIN, 1964 (In: CALDERBANK, 1968)

\*\* ALABASTER, 1959 (In: CALDERBANK, 1968)

WAY et alii., 1971, constataram a morte de alguns peixes da espécie Rutilus sp. num reservatório onde foi aplicado paraquat na concentração de 0,5 mg/L para controle de Elodea. BROOKER & EDWARDS, 1974, não observaram a morte de peixes das espécies Scardinius erythrophthalmus L. e Salmo trutta L. quando 10 espécimes de cada foram mantidos em gaiolas por duas semanas, nas profundidades de 10 e 20 cm, respectivamente, no reservatório de Barry, onde o paraquat fora aplicado na concentração de 1 mg/L.

#### 2.2.1.e. TOXICIDADE PARA LARVAS DE ANFÍBIOS

As  $CL_{50}$ , 96 horas, encontradas para girinos de Bufo woodhousii (sapo de fowler) e de Pseudacris triseriata (rã) foram de 28 e 26 ppm, respectivamente (SANDERS, 1970 In: HURLBERT, 1975).

#### 2.2.2. TOXICIDADE PARA ORGANISMOS MARINHOS

A toxicidade do paraquat para organismos marinhos também tem sido estudada (Tab. 12).

TABELA 12 - TOXICIDADE DO PARAQUAT PARA ORGANISMOS MARINHOS

ORGANISMO	TOXICIDADE
Peixe <u>Mugil cephalus</u> *	50% dos peixes morreram em 1 hora quando expostos à concentração de 10 ppm e em 16 dias na concentração de 1 ppm
Crustáceo decápoda <u>Pagurus sp</u> *	50% dos crustáceos morreram em 36 horas quando expostos à concentração de 10 ppm e em 18 dias na concentração de 1 ppm
Gastropoda <u>Murex brandaris</u> *	50% dos organismos morreram em 24 horas quando expostos à concentração de 10 ppm e em 10 dias na concentração de 1 ppm.
Alga <u>Naviculla osterariã</u> *	Concentração de 0,1 ppm inibe o crescimento
<u>Phaeodactylum tri-cornutum</u> **	Concentração de 100 ppm inibe o crescimento

\* FYTIZAS (1980)

\*\* BUTIER (1977)

FYTIZAS, 1980, estudou o efeito histopatológico do paraquat sobre o peixe marinho Mugil cephalus após exposições aguda e subaguda. Peixes que morreram após 24 horas de exposição a concentrações maciças de paraquat mostraram intensa inflamação. A pele apresentou-se inchada, viscosa e com hematomas; guelras danificadas e cobertas de muco; fígado e rins apresentaram hemorragia e necrose; e o trato digestivo mostrou-se dilatado com gases e presença de ulcerações hemorrágicas. A análise histopatológica de peixes expostos a 1 ppm de paraquat por 15 dias revelou menor gravidade dos efeitos, porém estes foram mais diversificados. Observou-se uma pronunciada degeneração hidrópica, estase do sangue e da bile no fígado, degeneração hialina e necrose tubular do rim, e destruição da mucosa do trato digestivo. As guelras dos peixes foi a parte do organismo mais afetada.

### 2.3. BIOACUMULAÇÃO

O paraquat é um composto não volátil, iônico e quase que completamente insolúvel em gordura. Devido a estas características químicas o paraquat não se dispersa no meio ambiente como um vapor nem se acumula através da cadeia alimentar (CALDERBANK, 1968).

FYTIZAS, 1980, entretanto, verificou a acumulação do paraquat nos seguintes organismos aquáticos marinhos: Pagurus sp (crustáceo), Murex brandaris (gastropodo) e Mugil cephalus (peixe). Seus resultados encontram-se nas Tabs. 13,14,15.

TABELA 13 - QUANTIDADE DE PARAQUAT DETECTÁVEL EM ÁGUA MARINHA EM DIFERENTES INTERVALOS DE TEMPO APÓS A APLICAÇÃO DA DOSE

CONCENTRAÇÃO DE PARAQUAT (ppm)	QUANTIDADES DETECTÁVEIS * (ppm)				
	10 MIN.	1 HORA	4 HORAS	6 HORAS	24 HORAS
10,0	-	2,44 <sub>+0,05</sub>	2,55 <sub>+0,06</sub>	2,66 <sub>+0,06</sub>	2,53 <sub>+0,04</sub>
5,0	1,32 <sub>+0,07</sub>	1,38 <sub>+0,04</sub>	1,38 <sub>+0,05</sub>	1,48 <sub>+0,04</sub>	1,63 <sub>+0,12</sub>
1,0	0,33 <sub>+0,03</sub>	0,43 <sub>+0,03</sub>	0,50 <sub>+0,04</sub>	-	0,52 <sub>+0,04</sub>

Fonte: FYTIZAS (1980)

\* os dados apresentados são médias de 3 amostras.

TABELA 14- CONCENTRAÇÃO DO PARAQUAT EM VÁRIOS TE-  
CIDOS DE M. CEPHALUS APÓS 15 DIAS DE  
EXPOSIÇÃO A UMA CONCENTRAÇÃO DE 1 PPM

ÓRGÃO	CONCENTRAÇÃO DO PARAQUAT ( $\mu\text{g/g}$ )*
MÚSCULO	0,19 $\pm$ 0,07
OVÁRIOS	0,23 $\pm$ 0,14
PELE	4,7 $\pm$ 1,8
TRATO DIGESTIVO	6,1 $\pm$ 1,8

Fonte: FYTIZAS (1980)

\* Os tecidos foram analisados individualmente. Os dados a  
presentados são a média de 5 indivíduos  $\pm$  desvio padrão.

TABELA 15- CONCENTRAÇÃO DE PARAQUAT NO CORPO INTEIRO DE  
M. BRANDARIS E PAGURUS sp. APÓS 3 DIAS  
DE EXPOSIÇÃO A VÁRIAS CONCENTRAÇÕES

EXPOSIÇÃO AO PARAQUAT (PPM)	NÍVEIS DE PARAQUAT NO CORPO INTEIRO ( $\mu\text{g/g}$ )*	
	<u>M. BRANDARIS</u>	<u>PAGURUS</u> SP
10,0	2,8 $\pm$ 0,8	-
5,0	2,2 $\pm$ 1,0	15,0 $\pm$ 4,0
2,5	-	9,2 $\pm$ 2,5
1,0	1,5 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,9

Fonte: FYTIZAS (1980)

\* cada amostra foi constituída de 20 espécimes.

### 3. TOXICOCINÉTICA

#### 3.1. VIAS DE INTRODUÇÃO.

Estudos com diversas espécies animais mostraram que a absorção do paraquat a partir do trato gastrointestinal é relativamente baixa, em nenhum caso excedente 20% da dose administrada (MURPHY, 1980).

Em ratos o paraquat é pouco absorvido pelos pulmões e tem uma meia-vida pulmonar de 36 horas (GAGE, 1968b).

#### 3.2. DISTRIBUIÇÃO

Doses letais 50% ( $DL_{50}$ ) foram administradas a ratos, cobaias e macacos, utilizando-se paraquat com carbono marcado ( $^{14}C$ ). O herbicida foi absorvido a partir do trato gastrointestinal e atingiu os mais altos valores no soro entre 0,5 e 1 hora após a administração. Seu desaparecimento do soro se caracterizou por um declínio inicial rápido, seguido de uma fase de declínio prolongado e lento. Os valores tissulares do paraquat foram maiores do que os séricos nos ratos e cobaias. Em comparação com outros tecidos o paraquat se acumulou nos pulmões, atingindo o pico de concentração 32 horas após a administração. Nos ratos, a maior porção da dose dada não foi absorvida do trato gastrointestinal. Após 32 horas, 52% da dose permaneciam nos intestinos e 17% e 14% haviam sido eliminadas pelas fezes e urina, respectivamente. Não se detectou a presença de radioatividade no ar expirado. A eliminação na urina e fezes foi prolongada nas três espécies. Nos macacos o paraquat foi encontrado na urina e fezes até 21 dias após administração (MURRAY & GIBSON, 1974).

Em camundongos machos (C57B1/6J) que receberam intravenosamente dicloreto de (metil<sup>14</sup>C) paraquat ou dicloreto de (metil<sup>3</sup>H) paraquat, a radiografia do corpo total revelou localização da radioatividade (a 1; 3; 9 e 24 horas após administração) na melanina, pulmões, plexo córôide, músculos e vias de eliminação como túbulos contornados proximais, urina, fígado, vesícula biliar e conteúdo intestinal. A radioatividade nos pulmões foi muito elevada em certas áreas, a todos intervalos de tempo, exceto no da primeira hora. A concentração no miocárdio foi alta a 1 e 3 horas. A radiografia de resolução celular mostrou que a radioatividade presente nos pulmões estava quase inteiramente confinada às células com distribuição igual às células alveolares do tipo II (nos intervalos de tempo de 3, 24 e 48 horas). A radioatividade nestas células foi removida (lavada) facilmente, indicando que um processo de transporte ativo estava provavelmente envolvido em vez de ligação a um constituinte celular. A localização sugeriu que a colina poderia ser um antídoto para a toxicidade do paraquat. Contudo, não houve um aumento significativo na sobrevivência de camundongos que receberam 100 mg/Kg de colina simultaneamente ou em seguida ao tratamento com 50 mg/Kg de cloreto de paraquat (WADDELL & MARLOWE, 1980).

### 3.3. BIOTRANSFORMAÇÃO

O paraquat não é biotransformado e quando administrado em baixas doses (intervenosa ou subcutaneamente) é rapidamente eliminado na urina (DANIEL & GAGE, 1966; MURRAY & GIBSON, 1974). De 90 a 100% presentes no sangue após absorção são eliminados na urina dentro de 48 horas (MURPHY, 1980). Como a remoção do paraquat do organismo é principalmente através dos rins,

o resultado precoce da falência renal será um efeito pronunciado sobre a distribuição e eliminação do paraquat, incluindo a acumulação pelos pulmões - um processo que depende de energia - e que parece ser específico dos pulmões, estando ausente nos rins e no fígado (ROSE et alii, 1974, 1976).

#### 3.4. ELIMINAÇÃO

Administrado intravenosamente a cães, em doses baixas (30-50  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ ), o paraquat foi rapidamente eliminado na urina a uma velocidade de depuração que excedeu a taxa de filtração glomerular, indicando uma eliminação por secreção ativa. A N<sup>1</sup>-metilnicotinamida, um composto com nitrogênio quaternário, inibe por competição a secreção tubular do paraquat. Doses maiores (20 mg/Kg) provocaram falência renal, e a extensão do prejuízo à função renal foi dependente da dose. A curva de concentração plasmática do paraquat em função do tempo mostrou um declínio triexponencial, de tal forma que a eliminação do paraquat poderia ser descrita como um modelo aberto de três compartimentos. Os níveis de paraquat nos compartimentos periféricos indicam que, com a falência renal precoce, quantidades cinco vezes maiores foram atingidas no compartimento de captura lenta, do que quando sob condições de funcionamento normal dos rins. Como a acumulação do paraquat pelos pulmões é um processo lento, dependente de energia, passa-se a assumir que o compartimento de captura lenta inclui os pulmões (HAWKSWORTH et alii., 1981).

Tem-se proposto que a ação tóxica, para animais, dos herbicidas bípíridis seja mediada por reações de formação de radicais livres, semelhante ao que acontece nos vegetais.

Os efeitos locais do paraquat sobre os olhos, membranas mucosas e pele são os esperados da exposição a compostos com nitrogênio quartenário. O efeito sobre o fígado poderia ser atribuído ao processo de biotransformação, e o efeito sobre os rins ao resultado do processo de eliminação (HALEY, 1979).

Entre os mecanismos propostos para explicar a ação tóxica do paraquat em animais e no homem destacam-se (AUTOR, 1977):

- a - interferência com a produção de surfactante pulmonar (MANKTELOW, 1967);
- b - formação de radicais livres, a partir de paraquat e diquat.

Esses herbicidas incubados com NADP e microsomas hepáticos produzem tais radicais (GAGE, 1968a). O radical livre pode se converter num diidroderivado de vida longa, o qual causa a transformação das células normais do epitélio alveolar em fibroblastos (HALEY, 1979) (Fig. 7 ).

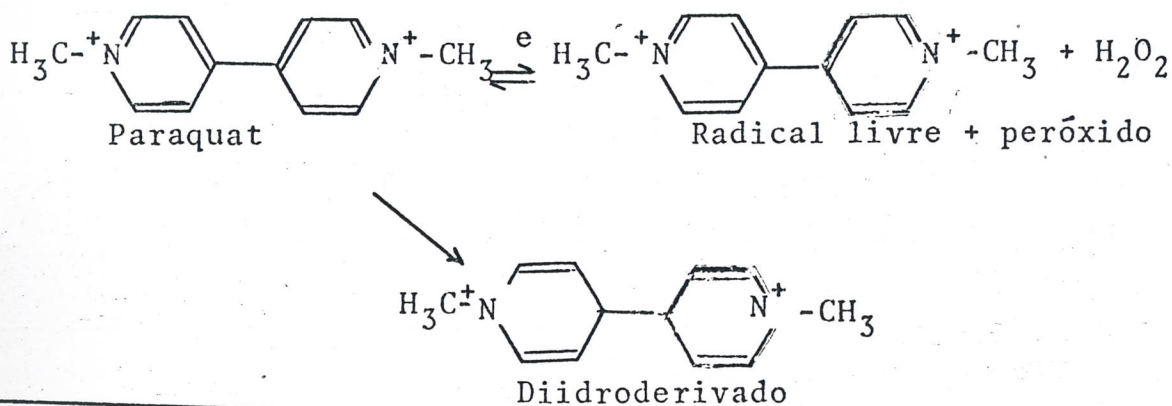


FIGURA 7 - CONVERSÃO DO PARAQUAT AO RADICAL LIVRE E AO DIIDRODERIVADO (MODIFICADO DE HALEY, 1979)

- c - oxidação rápida e contínua do NADPH intra-celular (ROSE et alii, 1976b). Desde que a redução inicial do paraquat oxidado utiliza NADPH, a possibilidade do paraquat competir com e privar outros sistemas (essenciais para a integridade celular) deste agente biológico redutor é um aspecto importante do mecanismo tóxico;
- d - reoxidação do paraquat reduzido pelo oxigênio molecular com produção simultânea de radicais superóxidos que não enzimaticamente se transformam em oxigênio atômico. O oxigênio atômico ataca os fosfolípidos insaturados da membrana celular e produz hidroperóxidos de lípidos, os quais podem formar radicais livres lipídicos com consequente dano à membrana ou podem ser reduzidos por sistemas dependentes do glutathion reduzido (GSH), que por seu turno depende do NADPH para sua regeneração (BUS et alii., 1974, 1976, 1977).

Persistem alguns desacordos com relação ao possível envolvimento da peroxidação lipídica, desde que a deficiência de vitamina E potencia a toxicidade do paraquat (BLOCK, 1979), mas a peroxidação lipídica é inibida pelo paraquat in vitro (STEFFEN & NETTER, 1979). De qualquer forma, a terapia baseada no dano resultante de uma peroxidação dos lípidos dos pulmões ou não tem sido bem sucedida (SHU et alii., 1979), ou tem aplicabilidade limitada na situação clínica (WASSERMAN & BLOCK, 1978).

Recentemente foi demonstrado que a fração microsomal do pulmão de rato em relação aos microsomas hepáticos do mesmo animal tem uma capacidade extremamente baixa de apresentar peroxidação lipídica in vitro (WILLIS & RECKNAGEL, 1979). Os microsomas pulmonares

do rato, do coelho e do homem produzem a peroxidação a uma taxa 4% menor do que aquela obtida com microssomas de fígado, rins, testículos e cérebro, e esta baixa atividade é atribuída à concentração entre 5 e 8 vezes maior do anti-oxidante vitamina E nos microssomas pulmonares em comparação a outros tecidos (KORNBRUST & MAVIS, 1980).

Trabalhos atuais mostraram que o paraquat não manifesta sua toxicidade pulmonar por iniciar a peroxidação dos lipídios dos pulmões. A redução significativa do conteúdo de palmitato em pulmões de ratos lesados pela administração anterior de paraquat é consistente com a inibição da síntese de ácidos graxos, como um evento precoce na patogênese da toxicidade do paraquat (KORNBRUST & MAVIS, 1980).

O paraquat pode produzir um pronunciado aumento dos níveis plasmáticos de prostaglandinas ( $\text{PGF}_{2\alpha}$  e  $\text{PGE}_2$ ) em ratos (GIRI et alii, 1980). Os pulmões contêm grandes quantidades de prostaglandinas e vários estímulos fisiológicos causam a sua liberação. Eles são um dos principais sítios de síntese e inativação de prostaglandinas e esta produção parece ter um papel importante na patogênese de diversas doenças pulmonares. O aumento dos níveis plasmáticos de prostaglandinas poderia ser de valor diagnóstico para lesões pulmonares (GIRI et alii., 1980).

O dano à função renal consequente à administração de paraquat foi observado no cão (DAVIES et alii., 1977), no camundongo (ECKER et alii., 1975) e no rato (LOCK & ISHMAEL, 1979). Como o paraquat é rapidamente depurado da circulação pelos rins, a acumulação de quantidades tóxicas nos pulmões é secundária à injúria renal (DAVIES et alii., 1977). A presença de mais

de 0,2 µg/ml de paraquat no plasma, acompanhada do prejuízo à função renal nas primeiras 24 horas após a administração do herbicida, comumente resultará em lesão pulmonar fatal (DAVIES et alii., 1977).

A evidência histológica da necrose tubular renal depois da administração do paraquat já foi constatada no macaco (MURRAY & GIBSON, 1972, In: LOCK & ISHMAEL, 1979) e no homem (BULLIVANT, 1966, OREOPOULOS et alii., 1968).

Em trabalhos com ratos, notou-se, como consequência do dano tubular renal, diurese marcante, albuminúria, glicosúria e aumento da concentração plasmática de uréia 6 a 26 horas após administração de paraquat (680 µmol/Kg, via oral, ou 108 µmol/K, via sub-cutânea) e uma elevação da eliminação urinária de N-acetil-β-D-glicosaminidase aconteceu 6 a 24 horas depois da administração oral de 680 µmol/kg. O exame histológico dos rins mostrou a existência de uma ligeira degeneração dos túbulos contornados (LOCK & ISHMAEL, 1979).

Estudos bioquímicos revelaram que o paraquat e o diquat diminuem, quando adicionados in vitro a acumulação, por fatias da córtex renal, da N'-metilnicotinamida, mas não afetam a do amino-hipurato, sugerindo uma competição pelo sistema de transporte de bases. Tal fato não se verifica em fatias de córtex renal de ratos que foram previamente tratados com um ou outro dos herbicidas.

Ambos os herbicidas estimulam a via da pentose fosfato e inibem a síntese de ácidos graxos quando adicionados, in vitro, à fatias de córtex renal, mas, novamente, o mesmo não ocorre em tiras de córtex renal preparadas de ratos tratados anteriormente com paraquat ou diquat (LOCK & ISHMAEL, 1979).

### Efeitos sobre olhos

O dano ocular produzido pelo paraquat difere daquele provocado por álcalis, porque é superficial e requer que sejam prevenidas a infecção e a formação de adesões entre as superfícies bulbar e palpebral desnudadas (HALEY, 1979).

Num caso observado não ocorreu dano imediato em consequência do respingo de paraquat no olho, exceto leve irritação. Uma semana após, houve extensa perda da conjuntiva bulbar em torno de todo o globo, com perda de mais de 50% da conjuntiva torsk da pálpebra inferior e menos da pálpebra superior. O epitélio córneo além do limbo ficou destruído em todos os quadrantes e houve formação de edema, mas a pele das pálpebras e áreas próximas não foi afetada. Ocorreu uma leve uveíte. Após tratamento com pomada de cloranfenicol e gotas de atropina a 1%, as áreas desnudas cicatrizaram e o paciente pode ser liberado em 11 dias. Contudo, para prevenir adesão permanente com obliteração das membranas da conjuntiva,

as áreas desnudas precisaram ser repetidamente separadas (CANT & LEWIS, 1968).

Outro paciente necessitou um período de 23 dias de hospitalização e foi liberado com alguma perda da acuidade visual devida ao edema córneo e da epífora, resultante da estenose de ambas "puncta" inferiores e da obstrução dos canaliculos. A aspiração dos ductos lacrimais curou a epífora, e a acuidade visual retornou com o desaparecimento do edema da córnea (SWAN, 1968).

### Efeitos sobre as unhas

O paraquat exerce um efeito específico, não permanente, sobre as unhas. Três pacientes exibiram dano e descoloração (SAMMAN & JOHNSTON, 1969). Em 55 trabalhadores expostos, os efeitos observados sobre as unhas foram bandas brancas de descoloração transversais, perda da superfície da unha, sulcos transversos, deformidade e perda da unha. Os dedos indicador, médio e anular da mão direita foram mais afetadas pelo contato com o ponto de saída do pulverizador. Cessada a exposição o crescimento das unhas voltou a ser normal (HEARN & KEIR, 1971).

### Efeitos sobre a pele

O paraquat causa dermatite de contato com eritema violáceo, incrustações, bolhas, edema e intertrigo exudativo (HALEY, 1979).

A inalação de gotículas (névoas) irrita o nariz e a garganta e às vezes causa hemorragia nasal (MORGAN, 1980).

Após a ingestão de concentrado de paraquat os primeiros sinais e sintomas são devidos à irritação da mucosa e ulceração do trato gastrointestinal. Dor (oral, subesternal, abdominal), vômito e diarreia (às vezes melena) ocorrem. Dor muscular generalizada tem sido apontada. Os primeiros sintomas podem ser tão leves que um tratamento eficiente vem a ser retardado (MORGAN, 1980).

Entre 48 e 96 horas após o contato com o paraquat podem aparecer albuminúria, hematúria, piúria e níveis elevados de creatinina e nitrogênio ureico no sangue. Uma oligúria, resultante de necrose tubular aguda, pode se desenvolver em casos de intoxicação severa. A injúria hepatocelular reflete-se através da icterícia e da elevação dos níveis séricos das transaminases, da fosfatase alcalina e da lactodesidrogenase. Os efeitos sobre fígado e rins são geralmente reversíveis (MORGAN, 1980).

Comumente entre 3 e 14 dias após a ingestão surgem as manifestações de lesão pulmonar. A tosse, a dispnéia e a taquipnéia frequentemente progridem para a forma de uma pneumonite difusa, provocando dano às trocas gasosas. Em alguns casos ocorre edema pulmonar severo que persiste por vários dias. Muitas vezes a doença pulmonar, caracterizada finalmente por extensa fibrose, avança até a morte (HOWARD, 1979; MORGAN, 1980).

O paraquat na concentração de  $5 \times 10^{-5} \text{M}$  produz 4,1% de aberrações cromossômicas em sementes de trigo. Os rearranjos cromossômicos são do tipo tardio baseados em reconstruções de cromátides. A atividade mitótica das células não é afetada (STROEV, 1970). Este herbicida tem um efeito direto sobre o DNA de plantas e camundongos (ROSIVAL, 1970). Baixas concentrações de paraquat retardam as mitoses de hepatócitos em cultura e danificam o sistema lisossomal, induzindo uma diminuição das reações enzimáticas e uma proliferação de vesículas muito grandes (VERNE et alii., 1975). Durante condições específicas de metabolismo celular, o paraquat tem uma fraca atividade mutagênica em Allium fistulosum. Em outras ocasiões ele diminui significativamente o nível de mutações por interromper os processos de radical livre pela formação de uma molécula paramagnética estável. Portanto o paraquat é mutagênico ou antimutagênico, dependendo das condições experimentais (ALEKPEROV et alii., 1976, In: HALEY, 1979).

O exame por microscopia eletrônica das lesões e alterações patológicas de pulmões de ratos induzidas por paraquat após injeção intraperitonal de 10 a 20 mg/Kg uma vez cada duas semanas não revelou, depois de 112 dias de experiência, a formação de tumores (SMITH, 1971).

O paraquat na concentração de 40 ppb na água de beber produziu um leve, mas significativo, aumento na taxa de anormalidades em aves (FLETCHER, 1967).

Num estudo prolongado com ratos, conduzido por tres gerações de animais, as mães recebendo baixas e altas doses de paraquat, não se observou efeitos embriopáticos.

Portanto o paraquat não pode ser considerado um teratôgeno (HATHWAY, 1975, In: HALEY, 1979).

## 5. SÍNDROME TÓXICA

Após ingestão, o paraquat produz efeitos tóxicos severos no homem e em animais de laboratório. Mais de 200 casos de mortes acidentais ou por suicídio resultantes de intoxicação por paraquat já foram relatados (CAMPBELL, 1968, DAVIES et alii., 1977). Em todos esses casos de intoxicação humana fatal a autópsia revelou alterações patológicas nos pulmões, fígado e rins (MURPHY, 1980). Os pulmões parecem ser órgãos alvo da toxicidade do paraquat (BULLIVANT, 1966; CLARK et alii, 1966; CONNING et alii., 1969). Em diversas espécies animais eles acumulam paraquat, mas não diquat, por um mecanismo transportador que depende de energia (ROSE et alii, 1974, 1976; ROSE & SMITH, 1977). Na intoxicação, a morte normalmente resulta do extenso dano aos pulmões (AUTOR, 1977), incluindo fibrose intersticial e intra-alveolar que termina em insuficiência pulmonar (SIDDIK et alii., 1979). Contudo o miocárdio pode também frequentemente estar envolvido (miocardite); e pelo menos um caso fatal já evidenciou sinais neurológicos (MURPHY, 1980). As primeiras manifestações da intoxicação estão comumente associadas à lesão renal, com baixa depuração de creatinina e diminuição do fluxo urinário (OREOPOULOS et alii., 1968; MALONE et alii., 1971).

A patologia pulmonar ficou evidente num caso de suicídio, no qual o paraquat foi injetado subcutaneamente. A vítima morreu por insuficiência respiratória e os principais achados patológicos da autópsia foram as lesões dos pulmões. Portanto, o paraquat produz dano pulmonar mesmo quando administrado por vias nas quais a exposição pulmonar é secundária (MURPHY, 1980). Embora a ingestão de paraquat resulte em desarranjo gastrintestinal dentro de poucas horas, o início dos sintomas respiratórios e a morte eventual por falência respiratória podem ser retardados por vários dias (MURPHY, 1980).

Em pesquisas com animais sobre a toxicologia dos herbicidas biperidís, todas as espécies examinadas mostraram a mesma resposta após uma única grande dose de paraquat dada por via oral, subcutânea ou intraperitoneal. Existe um quadro precoce de hiperexcitabilidade que em alguns casos conduz a convulsões ou incoordenação. Os animais normalmente morrem depois de 10 dias da administração. Mortes prematuras não estão associadas com qualquer patologia sistêmica específica. Mortes que ocorrem entre 2 a 5 dias após a administração comumente são acompanhadas de severa congestão pulmonar e edema com formação de membrana hialina e infiltrados inflamatórios. Animais que sobrevivem ao edema pulmonar produzido por uma dose única, ocasionalmente mostram progressão das lesões pulmonares para fibrose e podem morrer por falência respiratória. No cão, como no homem, uma única dose pode provocar fibrose pulmonar. Animais que receberam, através da dieta, 0,03% ou mais de paraquat desenvolveram fibrose pulmonar.

O tratamento dos casos de intoxicação humana por paraquat é comumente pouco eficaz. Ele deve ser instituído cedo e consiste essencialmente de (a) remoção do paraquat não absorvido do trato gastrintestinal por lavagem gástrica e uso de catárticos; (b) prevenção de absorção posterior pela administração oral de terra de Fuller (30% p/v); (c) remoção do paraquat absorvido por hemodiálise, hemoperfusão ou diurese forçada (MURPHY, 1980). O tratamento, para ser eficiente, deve ser iniciado em até 10 horas após a ocorrência da ingestão (CAVALLI & FLETCHER, 1977).

Para tentar suprimir a proliferação fibroblástica pode-se usar corticosteróides ou medicamentos imunossupressores (SIDDIK et alii., 1979).

Com base na teoria da formação de superóxidos tem-se proposto a administração de superóxido dismutase purificada (MURPHY, 1980).

A oxigenoterapia deve ser a mínima suficiente para manter a pressão arterial de oxigênio, porque ele e o paraquat atuam sinergisticamente, aumentando o dano pulmonar por elevar a produção local de peróxido de hidrogênio (HALEY, 1979).

Parece que o fator responsável pela toxicidade pulmonar do paraquat não é a sua captura pelo órgão, porém a lenta taxa do seu efluxo dos pulmões (SMITH et alii., 1978). Portanto, se o efluxo do paraquat pudesse ser aumentado, então sua toxicidade poderia ser re

duzida. Algumas substâncias foram ensaiadas para tal finalidade (DREW et alii., 1979). A clorpromazina mostrou interesse de início, por inibir a captura de paraquat por fatias de pulmão de rato e por aumentar o efluxo pulmonar do herbicida, ambos in vitro. Contudo, in vivo, a clorpromazina potencia a toxicidade do paraquat, devido a uma redução da eliminação urinária do herbicida e concomitante aumento em suas concentrações pulmonares (SIDDIK, 1979).

## 7. CONTROLE DA EXPOSIÇÃO HUMANA AO PARAQUAT

### 7.1. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Sob as condições normais de uso o paraquat não constitui um risco, sério mas o equipamento de proteção, particularmente da respiração deve ser usado quando há a possibilidade de ocorrer contaminação da atmosfera. Um aplicador não deve nunca caminhar contra a direção da pulverização.

No Brasil, o Limite de Tolerância ao paraquat para ambientes de trabalho não foi estabelecido. Nos E.U.A., a ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) propôs, em 1977, como limite TLV-TWA (Threshold Limit Value - Time Weighted Average) o valor de  $0,5 \text{ mg/m}^3$ , ressaltando a possibilidade da absorção cutânea.

## 8. MÉTODOS PARA ANÁLISE DO PARAQUAT

### 8.1. BIOENSAIOS

A concentração de paraquat na água pode ser determinada medindo-se o tempo para produzir

clorose em Lemna minor. Este método é sensível a 0,0075 ppm e tem sido empregado para determinar resíduos de herbicidas em reservatórios e rios (FUNDERBURK & LAWRENCE, 1963). Um método bastante sensível para determinação de baixas concentrações de paraquat utiliza Lemna polyrhiza (DAMANAKIS, 1970).

## 8.2. MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS

Em diversos tipos de materiais o paraquat pode ser determinado através da reação com o dititionito de sódio a 1% em NaOH 0,1N. Forma-se um cátion de cor azul, cuja absorvância é medida a 600 nm. O diquat não interfere porque seu cátion tem coloração verde (YVEN et alii., 1967). Após um estudo colaborativo este método foi recomendado para adoção como oficial pela Association of Official Analytical Chemists (AOAC) (CARLSTROM, 1968, 1971).

O paraquat pode ser extraído do sangue, urina e fezes do homem, separado sobre resina de troca catiônica ácida, e assim reagir com o dititionito de sódio e ser espectrofotometricamente determinado (BAYER, 1970).

A cromatografia gás-líquido encontra algumas limitações para ser usada na análise de paraquat porque a natureza polar do agente torna difícil sua extração e sua concentração por solventes orgânicos e os resultados obtidos por este método devem ser vistos com cuidados (BERRY & GROVE, 1971). Contudo, quando o paraquat é completamente hidrogenado para 1,1-dimetil-4,4-bipiridina em solução aquosa, ele pode ser quantitativamente extraído com solvente orgânico e determinado por cromatografia gás-líquido, utilizando-se detector de ionização de chama (SODERQUIST & CROSBY, 1972).

A cromatografia líquida de alta resolução com detector de UV foi usada para determinar o conteúdo de paraquat da urina, tendo sido conseguida uma sensibilidade de 100 µg/L (PRYDE & DARBY, 1975).

A cromatografia em camada delgada também é empregada para se analisar o paraquat. Usa-se como adsorvente a sílica Gel; como reveladores  $\text{AgNO}_3$  e reativo de Dragendorff (MULLER & WORSECK, 1970), iôdo em clorofórmio, iôdo platinato (TAOJER, 1967) e 3,5-diidroxipireno -8,10-disulfonato de sódio (SALO & SALMINEN, 1966); e como soluções de desenvolvimento a mistura metanol-clorofórmio (19:1) para o paraquat e metanol-clorofórmio (13:2) para o diquat (TADJER, 1967).

DIQUAT

O diquat (1,1'-etileno-2,2'-bipiridinium) comercializado sob o nome de Reglone<sup>R</sup> pela ICI-Imperial Chemical Industries é um herbicida de contato não seletivo (COBB & GRIMSHAW, 1979). Ele é usado sozinho ou em conjunto com o paraquat (1,1'-dimetil-4,4'-bipiridinium) onde exista uma predominância de gramas. Os dois compostos são rapidamente absorvidos da superfície das folhas e tem um efeito dessecante (CALDERBANK, 1968).

O mecanismo de ação do diquat sobre as plantas não é inteiramente compreendido, mas a teoria presente é de que a clorofila no cloroplasto reduz o cátion bipiridinium e produz um radical livre no qual o elétron recebido pode ocupar qualquer das posições do anel (COBB & GRIMSHAW, 1979) (Fig.1). Embora o radical livre bipiridinium seja relativamente estável, ele pode facilmente ser reoxidado pelo oxigênio molecular. Esta reoxidação é um processo que envolve um só elétron, portanto outros radicais livres são produzidos (COBB & GRIMSHAW, 1979).

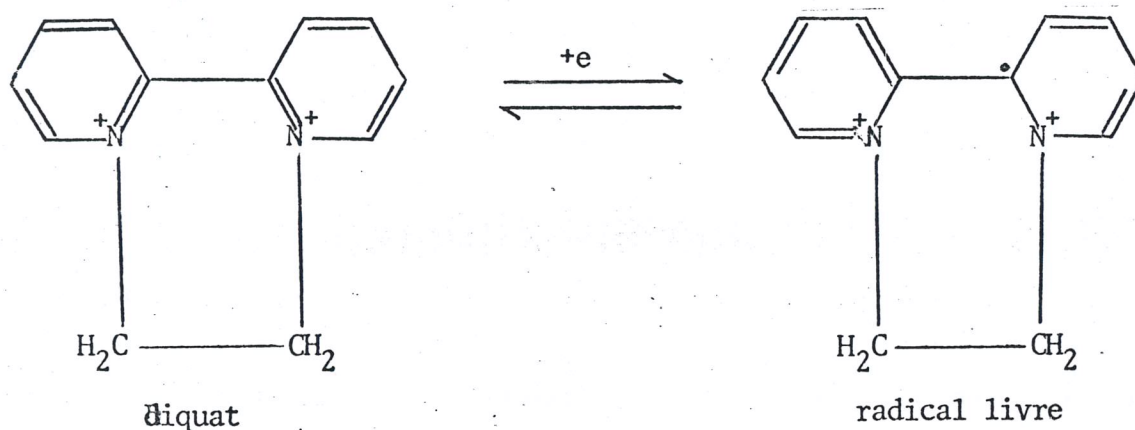


FIGURA 1 - REDUÇÃO DO CÁTION BIPIRIDINIUM E FORMAÇÃO DO RADICAL LIVRE (COBB & GRIMSHAW, 1979).

Quase toda a pesquisa sobre o mecanismo de ação herbicida do diquat tem sido desenvolvida utilizando-se os vegetais, porém o mecanismo básico pode ser o mesmo que ocorre nos mamíferos. De fato, os radicais livres foram produzidos a partir da incubação anaeróbica de diquat e microssomas hepáticos de rato na presença de fosfato de nicotinamida-adenina dinucleotídeo (NADP) (GAGE, 1968a).

## 2. TOXICIDADE

Nos ratos, a dose letal 50% (DL<sub>50</sub>) é de 90 µmol/Kg (CRABTREE et alii., 1977).

O diquat é moderadamente tóxico para animais e alguns casos de intoxicação com o homem estão descritos em consequência da ingestão do concentrado Reglone<sup>R</sup> (OKONEK & HOFMANN, 1975; OREOPOULOS & McEVOY, 1969; SCHÖNBORN et alii., 1971).

## 3. TOXICOCINÉTICA

Até hoje a evidência experimental tem mostrado que o diquat é concentrado seletivamente por qualquer tecido, ao contrário do paraquat que é ativamente tomado pelos pulmões e produz severas alterações histopatológicas locais (ROSE et alii., 1976; SMITH & ROSE, 1977).

## 4. TOXICODINÂMICA

O mecanismo da ação tóxica fatal do diquat não está claro. Estrutural e quimicamente o diquat é muito parecido ao paraquat, mas a despeito da atividade herbicida similar (CALDERBANK, 1968; DODGE, 1970) e de propriedades bioquímicas também similares sobre preparações celulares (GAGE, 1968a; BALDWIN et alii., 1975), parece que os dois herbicidas possuem diferentes ações tóxicas in vivo (CONNING et alii., 1969).

O diquat produz efeitos a curto e a longo prazo que <sup>214</sup> diferem daqueles provocados pelo paraquat, notadamente no que se refere aos efeitos pulmonares, pois estes não são observados (MURPHY, 1980).

A maior parte dos estudos para investigação da toxicidade a curto prazo do diquat foram conduzidos com ratos. Nesse animal, quando administrado oralmente, o diquat causa distensão severa do trato gastrointestinal, a qual é associada com esfoliação do epitélio (CRABTREE et alii., 1977).

Em animais, doses orais próximas à  $DL_{50}$  produzem hiperexcitabilidade, conduzindo a convulsões e distensão do trato gastrointestinal, com descoloração dos fluidos intestinais (MURPHY, 1980). Em ratos a distensão do trato gastrointestinal, com fluidos, nas 24 horas seguintes à administração oral de uma  $DL_{50}$  foi um fenômeno comum e após administração subcutânea de uma  $DL_{50}$  os animais morreram do sétimo dia em diante, frequentemente com o abdômem bastante distendido devido a uma pronunciada inchação do cecum. O diquat parece exercer efeito sobre a distribuição de água nos tecidos do organismo e algumas mortes observadas após administração oral estão associadas à perda rápida de fluidos pelo trato gastrointestinal (CRABTREE et alii., 1977).

Num trabalho com macacos cinomolgus, doses únicas de 100, 200, 300 e 400 mg de diquat/Kg peso corporal foram administradas por entubação estomacal. Dentro de 4 dias após a administração a morte aconteceu em 1/2, 0/4, 1/2 e 2/2 macacos, respectivamente. Todos os animais apresentaram diarreia e o mais severamente afetado ficou comatoso. As alterações histopatológicas mais importantes foram necrose do epitélio e vilosidades do trato gastrointestinal e do epitélio dos túbulos contornados proximal e distal dos rins (COBB & GRIMSHAW, 1979).

Estudos com animais para verificar os efeitos da exposição por longo prazo ao diquat mostraram formação de catarata bilateral em ratos e cães (CONNING et alii., 1969).

A intoxicação do homem por diquat, acidental ou com finalidade suicida, não tem sido comum. Num caso descrito de suicídio houve diarreia e vômito severos, distúrbios das funções hepática e renal, e sintomas cerebrais originados de processos de hemorragia na base do cérebro. A morte aconteceu por parada cardíaca, seis dias depois da vítima ter ingerido o diquat (SCHÖNBORN et alii., 1971).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, R. Jr. Factors influencing soil adsorption and bioactivity of pesticides. Res. Rev., 47: 1-45, 1973.
- ASHTON, F.M. & CRAFTS, A.S. Mode of action of herbicides. 2nd ed., New York, John Wiley & Sons Inc., 1981 a. p.55.
- . Bipyridyliums. In: ———. Mode of action of herbicides. 1981b. p. 164-79.
- AUTOR, A.P. ed. Biochemical mechanisms of paraquat toxicity. New York, Academic Press, 1977.
- BALDWIN, R.C.; PASI, A.; MACGREGOR, J.T. & HINE, C.H. The rates of radical formation from the dipyridinium herbicides paraquat, diquat and morfamquat in homogenates of rat lung, kidney and liver: an inhibitory effect of carbon monoxide. Toxicol. Appl. Pharmacol., 32: 298-304, 1975.
- BARNES, D.L. & LYND, J.Q. Factors in paraquat - induced chlorosis with phaseolus foliar tissues. Agron.J., 59: 364, 1967.
- BENIJTS-CLAUS, C. & PERSOONE, G. La toxicité de trois herbicide sur l'écosystème aquatique. Centre Belge d'Etude et de Documentation des Eaux, 383: 340-347, 1975.
- BERRY, D.J. & GROVE, J. Determination of paraquat (1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium-cation) in urine. Clin. Chim. Acta, 34:5, 1971.
- BEYER, K.H. Analytical determination and toxicology of paraquat (Gramoxone). Deut. Apoth. Ztg., 110: 633, 1970.

- BLOCK, E.R. Potentiation of acute paraquat toxicity by vitamin E deficiency. Lung, 156: 195-203, 1979.
- BÜGER, P. & KUNERT, K.J. Phytotoxic action of paraquat on the photosynthetic apparatus. Z. Naturforsch., 33c: 688 - 694, 1978.
- BROOKER, M.P. & EDWARDS, R.W. Effects of the herbicide paraquat on the ecology of a reservoir. I Botanical and chemical aspects. Freshwat. Biol., 3: 157-175, 1973a.
- BROOKER, M.P. & EDWARDS, R.W. Effects of the herbicide paraquat on the ecology of a reservoir. II Community metabolism. Freshwat. Biol., 3: 383 - 389, 1973b.
- BROOKER, M.P. & EDWARDS, R.W. Effects of the herbicide paraquat on the ecology of a reservoir. III Fauna and General discussion. Freshwat. Biol., 4: 311-335, 1974.
- BROOKER, M.P. & EDWARDS, R.W. Review paper: aquatic herbicides and the control of water weeds. Water Res., 9: 1 - 15, 1975.
- BÜCHEL, K.H. Mechanisms of action and structure activity relations of herbicides that inhibit photosynthesis. Pest. Sci., 3: 89 - 110, 1972.
- BULLIVANT, C.M. Accidental poisoning by paraquat: report of two cases in man. Brit. Med. J., 1: 1272 - 3, 1966.
- BUS, J.S.; AUST, S.D. & GIBSON, J.E. Superoxide and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as a possible mechanism for paraquat (methyl Viologen) toxicity. Biochem. Biophys. Res. Commun., 58: 749 - 55, 1974.

- BUS, J.S.; AUST, S.D. & GIBSON, J.E. Paraquat toxicity: proposed mechanism of action involving lipid peroxidation. Environm. Hlth. Perspect., 16: 139 - 46, 1976.
- BUS, J.S.; AUST, S.D. & GIBSON, J.E. Lipid peorxidation as a proposed mechanism for paraquat toxicity. In: AUTOR, A. P. ed. Biochemical mechanism of paraquat toxicity. New York, Acadeic Press, 1977. p. 157 - 172.
- BUTTER, G.L. Algae and pesticides. Res. Rev., 66: 19-62, 1977.
- CALDERBANK, A. The pipiridinium herbicides. Advan. Pest, Contr. Res., 8: 127 - 235, 1968.
- CALDERBANK, A. Environmental effects of the herbicide paraquat. In: COULSTON, F. & KORTE, F. Environmental Quality and Safety. New York, Academic Press, 1975. p. 136-9.
- CAMPBELL, S. Paraquat poisoning. Clin. Toxicol., 1: 245-9, 1968.
- CANT, J.S. & LEWIS, D.R.H. Ocular damage due to paraquat and diquat. Brit. Med. J., 2: 224, 1968.
- CARLSTROM, A.A. Collaborative study of a colorimetric method for paraquat in formullations. J. Ass. Off. Anal. Chem., 51: 1306 - 9, 1968.
- CARLSTROM, A.A. Collaborative check for paraquat in formula tions. J. Ass. Offic. Anal. Chem., 54: 718 - 9, 1971.
- CAVALLI, R.D. & FLETCHER, K. An effective treatment for paraquat poisoning. In: AUTOR, A.P. ed. Biochemical mechanisms of paraquat toxicity. New York, Academic Press, 1977. p. 213 - 28.

- CLARK, D.G.; McELLIGOTT, T.F. & HURST, W.E. The toxicity of paraquat. Brit. J. Ind. Med., 23: 126 - 32, 1966.
- COBB, L.M. & GRIMSHAW, P. Acute toxicity of oral diquat (1,1' - ethylene - 2,2' - bipyridinium) in cynomolgus monkeys. Toxicol. Appl. Pharmacol., 51(2): 277 - 82, 1979.
- CONNING, D.M.; FLETCHER, K. & SWAN, A.A.B. Paraquat and related bipyridils. Brit. Med. Bull., 25: 245 - 49, 1969.
- CRABTREE, H.C.; LOCK, E.A. & ROSE, M.S. Effects of diquat on the gastrointestinal tract of rats. Toxicol. Appl. Pharmacol., 41: 585 - 95, 1977.
- CROSBY, D.G. & TUCKER, R.K. Toxicity of aquatic herbicides to Daphnia Magna, Science, 154(3746): 289-290, 1966.
- DAMANAKIS, M. Bioassay for the determination of low concentrations of paraquat. Weed Res., 10: 77, 1970.
- DANIEL, J.W. & GAGE, J.C. Absorption and excretion of diquat and paraquat in rats. Brit. J. Ind. Med., 28: 133 - 36, 1966.
- DAVIES, D.S.; HAWKSWORTH, G.M. & BENNETT, P.N. Paraquat poisoning. Proc. Eur. Soc. Toxicol., 18: 21 - 6, 1977.
- DODGE, A.D.; HARRIS, N. & N. & BALDWIN, B.C. The mode of action of paraquat and diquat. Biochem. J., 118: 43 - 44, 1970.
- DREW, R. & GRAM, T.E. Vehicle alteration of paraquat lethality in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 58: 479 - 87, 1979.

- ECKER, J.L.; HOOK, J.B. & GIBSON, J.E. Nephrotoxicity of paraquat in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 34: 178-86, 1975.
- FARM CHEMICALS HANDBOOK. 64th. p.C216 - C217, 1982.
- FILIPOVA, J. Poisoning by oral ingestion of the herbicide gramoxone. Comment. Prakt. Lek., 49: 911, 1969.
- FLETCHER, K. Production and viability of eggs from hens treated with paraquat. Nature, 215: 1407, 1967.
- FOLMAR, L.C. Avoidance chamber responses of mayfly nymphs exposed to eight herbicides. Bull. Environ. Contam. Toxicol., 19(3): 312 - 318, 1978.
- FORSTER, R. & ALVES, A. Herbicidas - eliminação correta das ervas daninhas. A Granja, nº 351, 1977.
- FUNDERBURK, H.H. & LAWRENCE, J.M. Sensitive method for determination of low concentration of diquat and paraquat. Nature, 199: 1011, 1963.
- FYTIZAS, R. Toxicity of paraquat to three marine organisms. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 25: 283 - 288, 1980.
- GAGE, J.G. The action of paraquat and diquat on the respiration of liver cell fractions. Biochem. J., 109: 757-61, 1968a.
- GAGE, J.G. Toxicity of paraquat and diquat aerosols generated by a size-selective cyclone: effect on particle size distribution. Brit. J. Ind. Med., 25: 304, 1968b.
- GIRI, S.N.; HOLLINGER, M.A. & SCHIEDT, M.J. The effects of ozone and paraquat on PGE<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub> levels in plasma and combined pleural effusion and lung lavage of rats. Environm. Res., 21: 467 - 76, 1980.

- HALEY, T.J. Review of the toxicology of paraquat (1,1' - dimetil - 4,4' - bipyridinium chloride). Clin. Toxicol. 14(1): 1 - 46, 1979.
- HAWKSWORTH, G.M.; BENNETT, P.N. & DAVIES, D.S. Kinetics of paraquat elimination in the dog. Toxicol. Appl. Pharmacol., 57: 139 - 45, 1981.
- HAYES, M.H.B.; PICK, M.E. & TOMS, B.A. Interactions between clays minerals and bipyridinium herbicides. Res. Rev., 57: 1 - 25, 1975.
- HEARN, C.E.D. & KEIR, W. Nail damage in spray operators exposed to paraquat. Brit. J. Industr. Med., 28: 399, 1971.
- HILDEBRAND, L.D.; SULLIVAN, D.S. & SULLIVAN, T.P. Effects of Roundup<sup>R</sup> herbicide on populations of Daphnia magna in a forest Pon. Bull. Environm. Contam. Toxicol., 25: 353 - 357, 1980.
- HOWARD, J.K. A clinical survey of paraquat formulation workers. Br. J. Ind. Med., 36: 220 - 3, 1979.
- HOWE, D.J.T. & WRIGHT, N. The toxicity of paraquat and diquat. Proc. New Zealand Weed Pest Control Conf., 18: 105, 1965.
- HURLBERT, S.H. Secondary effects of pesticides on aquatic ecosystems. Residue rev., 57: 82 - 148, 1975.
- IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES. ICI BRASIL S.A. Catálogo Técnico de Defensivos Agrícolas.
- KAM-WING, L. & FURTADO, J.I. The chemical control of salvinia molesta (Nitchell) and some related toxicological studies. Hidrobiologia, 56: 49 - 61, 1977.

- KHAN, S.N. Humic substances reactions involving bipiridinium herbicides in soil and aquatic environments. Res Rev., 52: 1 - 26, 1974.
- KIMBROUGH, R.D. & GAINES, T.B. Toxicity of paraquat to rats and its effect on rat lungs. Toxicol. Appl. Pharmacol., 17: 679, 1970.
- KORNBRUST, D.J. & MAVIS, R.D. The effect of paraquat on microsomal lipid peroxidation in vitro and in vivo. Toxicol. Appl. Pharmacol., 53: 323 - 32, 1980.
- LEUNG, T.S.; NAQVI, S.M. & NAQVI, N.Z. Paraquat toxicity to tuousiana crayfish (Procambarus clarkii). Bull. Environm. Contam. Toxicol., 26: 465 - 469, 1980.
- LOCK, E.A. & ISHMAEL, J. The acute toxic effect of paraquat and diquat on the rat kidney. Toxicol. Appl. Pharmacol., 50: 67 - 76, 1979.
- MALONE, J.D.G.; CARMODY, M.; KEOGH, B. & O'DWYER, W.F. Paraquat poisoning - a review of nineteen cases. J. Irish Med. Assoc., 64: 59 - 68, 1971.
- MANKTELOW, B.W. The loss of pulmonary surfactant in paraquat poisoning: a model for the study of the respiratory distress syndrome. Brit. J. Exp. Pathol., 48: 366 - 69, 1967.
- MARTIN, H. & WORTHING, C. ed. Pesticide Manual. Basic Information on the chemicals used as active components of pesticides. 5th. ed., 1977. p. 398 - 401.
- MORGAN, D.P. Herbicides. In: HANENSON, I.B. ed. Quick reference to clinical toxicology. Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1980. p. 211 - 3.

- MULLER, B. & WORSECK, M. A method for semiquantitative determination of diquat (trade name Reglone) and paraquat (trade name Gramoxone). MH. Vet. Med., 25: 560, 1970.
- MURPHY, S.D. Pesticides. In: DOULL, J.; KLAASSEN, C.D. & AMDUR, M.O. Casarett and Doull's toxicology. New York, Macmillan Pub. Co., 1980. p. 390-2.
- MURRAY, R.E. & GIBSON, J.E. A comparative study of paraquat intoxication in rats, guinea pigs and monkeys. Toxicol. Appl. Pharmacol., 17: 317, 1972.
- MURRAY, R.E. & GIBSON, J.E. Paraquat disposition in rats, guinea pigs and monkeys. Toxicol. Appl. Pharmacol., 27: 283 - 91, 1974.
- NAQVI, S.M.; LEUNG, T.S. & NAQVI, N.Z. Toxicities of paraquat and diquat herbicides to freshwater copepods (Diaptomus sp and Eucyclops sp). Bull. Environm. Contam. Toxicol., 25: 918 - 920, 1980.
- OKONEK, S. & HOFMANN, A. On the question of extracorporeal hemodialysis in diquat intoxication. Arch. Toxicol., 32: 251 - 7, 1975.
- OREOPOULOS, D.G. & McEVOY, J. Diquat poisoning. Postgrad. Med. J., 45: 635 - 7, 1969.
- OREOPOULOS, D.G.; SOYONNWO, M.A.O. & SINNIH, R. Acute renal failure in a case of paraquat poisoning. Brit. Med. J., 1: 749 - 50, 1968.
- PRYDE, A. & DARBY, F.J. The analysis of paraquat in urine by high speed liquid chromatography. J. Chromatogr., 115: 107, -1975

- ROSE, M.S.; LOCK, E.A.; SHITH, L.L. & WYATT, I. Paraquat accumulation: tissue and species specificity. Biochem. Pharmacol., 25: 419 - 23, 1976a.
- ROSE, M.S. & SMITH, L.L. Tissue uptake of paraquat and diquat. Gen. Pharmacol., 8: 173 - 6, 1977.
- ROSE, M.S.; SMITH, L.L. & WYATT, I. Evidence for energy - dependent accumulation of paraquat into rat lung. Nature, 252: 314 - 15, 1974.
- ROSE, M.S.; SMITH, L.L. & WYATT, I. The relevance of pentose phosphate pathway stimulation in rat lung to the mechanism of paraquat toxicity. Biochem. Pharmacol., 25: 1763 - 67, 1976b.
- ROSIVAL, L. Mutagenic effects of pesticides. Agrochemia, 10: 12, 1970.
- SALO, T. & SALMINEN, K. Thin layer chromatography of pesticides. Z. Lebensm - Untersuch - Forsch., 129: 149, 1966.
- SAMMAN, P.D. & JOHNSTON, E.N.M. Nail damage associated with handling paraquat and diquat. Brit. Med. J., 2: 218, 1969.
- SANDERS, H.O. Toxicities of some herbicides to six species of freshwater crustaceans. J. Water Pollut. Contr. Fed., 42(8): 1544 - 1550, 1970.
- SANDERS, H.O. & COPE, O.B. The relative toxicities of several pesticides to naiads of three species of stoneflies. Limnol. Oceanogr., 13: 112 - 117, 1968.
- SCHÖNBORN, H.; SCHUSTER, H.P. & KOSSLING, F.K. Klinik und morphologie der akuten peroralen diquatintoxikation (Reglone). Arch. Toxicol., 27: 204 - 16, 1971.

- SHU, H.; TALCOTT, R.E.; RICE, S.A. & WEI, E.T. Lipid peroxidation and paraquat toxicity. Biochem. Pharmacol., 28: 327 - 31, 1979.
- SIDDIK, Z.H.; DREW, R. & GRAM, T.E. The effect of chlorpromazine on the uptake and efflux of paraquat in rat lung slices. Toxicol. Appl. Pharmacol., 50: 443 - 50, 1979.
- SLADE, P. Photochemical degradation of paraquat. Nature, 207(4996): 515 - 516, 1965.
- SMALLEY, H.E. Toxicity and hazard of the herbicides, paraquat in turkeys. Poultry Sci., 52: 1625, 1973.
- SMITH, L.L. & ROSE, M.S. A comparison of the effect of paraquat and diquat on the water content of rat lung and the incorporation of thymidine into lung DNA. Toxicology, 8: 223 - 30, 1977.
- SMITH, L.L.; WYATT, I. & ROSE, M.S. Factors affecting the efflux of paraquat from the lung. Toxicol. Appl. Pharmacol., 45: 301 - 2, 1978.
- SMITH, P. A light - and electron - microscope study of the pulmonary lesions induced in rats by paraquat. J. Pathol., 104: p. VII, 1971.
- SMITH, R.J. Poisoned pot becomes burning issue in high places. Science, 200: 417, 1978.
- SODERQUIST, C.J. & CROSBY, D.G. The gas chromatographic determination of paraquat in water. Bull. Environ. Contamin. Toxicol., 8: 363, 1972.

- STEFFEN, C. & NETTER, K.J. On the mechanism of paraquat action on microsomal oxygen reduction and its relation to lipid peroxidation. Toxicol. Appl. Pharmacol., 47: 593-602, 1979.
- STROEV, V.S. Citogenetic activity of the herbicides atrazine, CIPC, and paraquat. Genetika, 6: 31, 1970.
- SWAN, A.A.B. Ocular damage due to paraquat and diquat. Brit. Med. J., 2: 624, 1968.
- TADJER, G.S. The identification of paraquat in biological material, using thin-layer chromatography. J. Forensic Sci., 12: 549 - 53, 1967.
- TSAY, S.; LEE, J. & LYND, J.Q. The interations of  $Cu^{++}$  and  $CN^{-}$  with paraquat phytotoxicity to a Chlorella. Weed Sci., 18(5): 596 - 598, 1970.
- VERNE, J.; FOURNIER, E.; HEBERT, S. & RICHSHOFFER, N. Action of an herbicide (paraquat) on hepatocytes in histiotypic culture. Eur. J. Toxicol., 8: 226, 1975.
- WADDELL, W.J. & MARLOWE, C. Tissue and cellular disposition of paraquat in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 56: 127 - 140, 1980.
- WASSERMAN, B. & BLOCK, E.R. Prevention of acute paraquat toxicity in rats by superoxide dismutase. Aviation Space Environm. Med., 49: 805 - 809, 1978.
- WAY, J.M.; NEWMAN, J.F.; MOORE, N.W. & KNAGGS, F.W. Some ecological effects of the use of paraquat for the control of weeds in small lakes. J. Appl. Ecol., 8(2): 509 - 532, 1971.

- WEIDEL, H. & RUSSO, M. Studien uber das pyridin. Monatsh. Chem., 3: 850, 1982.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pesticides residues series 2. 1972. p. 469 - 82.
- WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Data streets on pesticides. 1975. p. 1 - 11.
- WILLIS, R.J. & RECKNAGEL, R.O. Potentiation by carbon tetra chloride of NADPH-dependent lipid peroxidation in lung mi crossomes. Toxicol. Appl. Pharmacol., 47: 89 - 94, 1979.
- YVEN, S.M.; BAGNESS, J.E. & MILES, D. Spectrophotometric determination of diquat and paraquat in aqueous herbicida formulations. Analyst, 93: 375 - 81, 1967.