

Avaliação Morfológica do Fígado e do Pulmão Pós Intoxicação por Organofosforado, em Ratos Wistar

Morphological Evaluation of Liver and Lung after Poisoning by Organophosphate in Wistar Rats

Luana Alves Inouye^a; Letícia Mendonça Fernandez^a; Luiz Filipe Santana Carneiro^a; Janaína Jurema Germano^a; Ana Rosa Crisci^{b*}

^aCentro Universitário Barão de Mauá, SP, Brasil

^bCentro Universitário Barão de Mauá, Departamento de Morfologia, SP, Brasil

*E-mail: criscicozac@netsite.com.br

Resumo

Os organofosforados são agrotóxicos amplamente utilizados na agricultura, principalmente sem o emprego das devidas medidas de biossegurança, portanto tornaram-se um dos relevantes problemas de saúde pública no meio rural. A presente pesquisa é baseada em um estudo experimental, com o objetivo de analisar as alterações morfológicas ocorridas no fígado e no pulmão de ratos Wistar adultos, submetidos a doses do inseticida Malation. Os animais foram divididos em quatro grupos, dos quais três foram tratados com Malation e um grupo controle recebeu soro fisiológico. Os resultados histopatológicos revelaram a ação da substância investigada no fígado pela presença de esteatose microvesicular, necrose e infiltração leucocitária; já no pulmão, foi caracterizada a infiltração leucocitária, congestão vascular e o espessamento dos septos alveolares. Tais danos evidenciam a importância do conhecimento sobre o uso e os efeitos do Malation tanto no meio ambiente quanto na saúde humana.

Palavras-chave: Compostos Organofosforados. Intoxicação por Organofosforados. Malation.

Abstract

The organophosphate pesticides are widely used in agriculture, especially without the use of appropriate biosecurity measures and thus became one of the most important public health problems in rural areas. This research is based on an experimental study with the objective of analyzing the morphological and morphometric changes in the liver and lung of adult rats subjected to doses of the insecticide Malathion. Thus, the animals were divided into four groups, three of which were treated with Malathion and a control group received saline. Histopathology revealed the action of the investigated substance in the liver by the presence of microvesicular steatosis, necrosis and leukocyte infiltration, whereas in the lung, leukocyte infiltration, vascular congestion and thickening of the alveolar septa were observed. Such damage evidenced the importance of knowledge about the use and effects of Malathion both on environment and human health.

Keywords: *Organophosphorus Compounds. Organophosphate Poisoning. Malathion.*

1 Introdução

A Revolução Verde, iniciada na década de 50, proporcionou profundas mudanças no processo tradicional do trabalho agrícola por meio de novas tecnologias baseadas no uso extensivo de agentes químicos e mecanização da agricultura. Tais facilidades, na compreensão de Moreira *et al.* (2002), geraram resultados como o controle de doenças, proteção contra insetos e outras pragas e, principalmente, o crescimento da produtividade. Entretanto, estes novos recursos acarretaram impactos sobre o ambiente e também à saúde humana, pois foram desprovidos de programas de qualificação da força de trabalho, sobretudo nos países em desenvolvimento, expondo as populações rurais a um conjunto de riscos (PERES; MOREIRA, 2003; PERES; MOREIRA; LUZ, 2007).

Segundo Peres e Moreira (2003), o surgimento dos agrotóxicos no Brasil tem origem no período de 1960-70 e foi estimulado, sobretudo, pela instalação do Sistema Nacional de Crédito Rural - SNCR, que vinculava a concessão de empréstimos aos produtores à fixação de um percentual a

ser gasto com agrotóxicos, considerados, então, símbolo do desenvolvimento do campo.

De acordo com a Lei Federal nº 7802, de 11/07/89 e regulamentada pelo Decreto nº 4074, de 04/01/2002 (BRASIL, 2002), definem-se agrotóxicos os produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento.

Os agrotóxicos, como visto, são constituídos por uma grande variedade de substâncias de natureza química usados pelo homem para prevenir, matar, exterminar, combater e dificultar a vida de espécies indesejadas e prejudiciais às plantas e animais (PERES; MOREIRA, 2003).

Dados do Ministério do Meio Ambiente destacam que os agrotóxicos são extremamente relevantes no modelo

de desenvolvimento da agricultura brasileira, pois visa o atendimento à crescente demanda do mercado, redução de perdas das safras e aumento da produção. Assim, o país é o maior consumidor de produtos agrotóxicos no mundo e, desta forma, vastos territórios são atingidos e diferentes grupos populacionais estão envolvidos.

O emprego indiscriminado dos agrotóxicos coloca em perigo a saúde dos produtores, do meio ambiente e dos consumidores (KORBES, 2009). Outros problemas são o desconhecimento sobre os danos destes agentes, a falta de utilização de equipamentos de proteção e a precariedade dos mecanismos de vigilância, fatos agravados pelo baixo nível socioeconômico e cultural da grande maioria dos trabalhadores.

Uma das principais formas de exposição aos inseticidas ocorre no trabalho e afeta, além dos trabalhadores da agricultura e pecuária, os da saúde pública, de empresas de controle de pragas, de transporte, comércio e produção de agrotóxicos (RAMOS; SILVA FILHO, 2004).

Também é preciso destacar os casos de populações humanas intoxicadas pela ingestão de plantas e alimentos contaminados, bem como o impacto em comunidades e ecossistemas próximos às áreas de plantações e pastos, onde esses produtos são aplicados (LONDRE, 2011).

Os efeitos sobre a saúde podem ser de dois tipos: 1) efeitos agudos, ou aqueles resultantes da exposição a concentrações de um ou mais agentes tóxicos capazes de causar dano efetivo aparente em um período de 24 horas; 2) efeitos crônicos, ou aqueles resultantes de uma exposição continuada a doses relativamente baixas de um ou mais produtos. Os efeitos agudos são aqueles mais visíveis, que aparecem durante ou depois do contato da pessoa com o produto e apresentam características bem marcantes. No caso dos agrotóxicos, essas características podem ser espasmos musculares, convulsões, náuseas, desmaios, vômitos e dificuldades respiratórias. Já as consequências de uma exposição crônica podem aparecer semanas, meses, anos ou até mesmo gerações após o período de uso/contato com tais produtos e por isso, torna mais difícil a identificação (PERES; MOREIRA, 2003).

Silva (2000) expressa que quanto ao modo de ação do ingrediente ativo no organismo alvo ou à natureza da praga combatida, os agrotóxicos são classificados como inseticidas, fungicidas, herbicidas, rodenticidas e/ou raticidas, acaricidas, nematocidas, fumigantes, moluscicidas e outros. Em consonância com esta divisão, Savoy (2011) aborda que os inseticidas, de acordo com a sua estrutura química, são organizados como sendo de origem vegetal, inorgânicos e organossintéticos. Os inseticidas organossintéticos pertencem, na sua maioria, aos grupos químicos dos organoclorados, organofosforados, carbamatos e piretróides.

De acordo com Silva (2000), os inseticidas organofosforados são basicamente ésteres do ácido fosfórico e sua nomenclatura mais comum se baseia nos átomos e radicais que se ligam ao átomo central de fósforo.

O mesmo autor salienta que, além da importância como pesticidas, esses compostos inicialmente foram criados na Alemanha nazista por volta da Segunda Grande Guerra, com intuito homicida, sendo, aliás, empregados em diversos atentados terroristas, fatos que merecem atenção especial de autoridades e pesquisadores. Estes agentes também são conhecidos como “gases dos nervos”, como por exemplo, o soman, o sarin, o tabun, o gás V e o VX (SILVA, 2000).

Silva (2000) comenta ainda que os organofosforados apresentam diverso espectro de usos como inseticidas, rodenticidas, fungicidas e herbicidas.

Esses pesticidas são compostos anticolinesterásicos que causam um variado grau de toxicidade para o ser humano, mas em razão de seus benefícios para o sucesso do plantio, o trabalhador tem a tendência de superestimar seus efeitos. Conforme Korbes (2009), sua aplicação é bastante disseminada, principalmente nos países de terceiro mundo, uma vez que o Brasil desponta como o maior consumidor de agrotóxicos da América Latina e com isso, desconsidera os malefícios à saúde em curto, médio e longo prazo.

No entendimento de Firmino e Barbosa (2008), o Malation (0,0-dimetil S1-2-di (etoxicarbonil) etilfosfoditioato) é um organofosforado constituído por compostos orgânicos derivados do ácido fosfórico, do ácido tiosfosfórico ou do ácido ditiosfosfórico.

Segundo Melo, Lima e Rivera (1985) e Possamai (2005), o inseticida Malation é comercializado sob formas diversas: líquidos, oleosos, viscosos, pouco densos, pó seco, pó molhado, concentrado emulsionável e U.B.V. (ultra baixo volume), de cor ou incolor, com odor variado, principalmente, odor de gambá. Além disso, é empregado em variados tipos de formulações e concentrações e apresenta centenas de marcas registradas.

É amplamente empregado na agricultura brasileira, já que combate as inúmeras pragas da lavoura e insetos de residências, contudo é responsável por vários casos de intoxicações no país, devido à sua aplicação inadequada (FIRMINO; BARBOSA, 2008).

Esse organofosforado tem como mecanismo de ação inibir a acetilcolinesterase, que é uma enzima que hidrolisa a acetilcolina. A presença continuada da acetilcolina nas terminações nervosas interfere no mecanismo de transmissão neural, ocasionando diversos efeitos neurotóxicos como convulsões, tontura, cefaleia, anorexia, vômito, diarreia, distúrbios cardiorrespiratórios e coma. Póvoa *et al.* (1997) expressam que estudos demonstram inclusive, a capacidade do Malation em alterar o ciclo celular e produzir distorções em nível de replicação do DNA celular, aberrações cromossômicas e associam sua ação a diversas patologias como o câncer, arteriosclerose, Parkinson, Alzheimer, malformações congênitas, infertilidade e esterilidade.

Possamai (2005) explicita que a absorção por via oral ocorre nas intoxicações agudas acidentais e nas tentativas de suicídio, o que pode provocar o registro de casos fatais. A

via dérmica é a mais comum de intoxicações ocupacionais, seguida da via respiratória. Estudos demonstram que a distribuição do Malation no corpo humano ocorre em diversos tecidos e fluidos corporais, como no rim, sangue, fígado, baço, coração, cérebro, pulmão e músculos. No entanto, somente uma pequena fração é absorvida pelos tecidos. O tempo de exposição é um fator determinante na absorção do Malation nos tecidos biológicos (ITHO, 2002; POSSAMAI, 2005).

Itho (2001) afirma que no homem, a eliminação do Malation é preferencialmente urinária e acontece em menor proporção nas fezes e no ar expirado, com duração máxima de dois dias. Em World Organization of Health - WHO (2003), a principal forma de excreção nos ratos também é por meio da urina (80 - 90%) nas primeiras 24 horas após a exposição e o tempo de meia-vida do Malation é 1,4 dias no sangue, na administração por via oral.

Em decorrência da significativa importância, tanto em relação à toxicidade, juntamente com a inexistência de uma política de controle e fiscalização das vendas e aplicação dos defensivos agrícolas, o limitado registro de intoxicação por Malation no Brasil, a carência de conscientização e informação da população e dos agricultores e o deficiente conhecimento dos efeitos nocivos do inseticida decorrente do seu uso desordenado torna necessária a abordagem e discussão do tema.

Nesse contexto, encontra-se o inseticida Malation que é um tóxico pertencente à classe dos organofosforados, amplamente utilizado no Brasil e responsável por inúmeros casos de intoxicações por agrotóxicos no país (FIRMINO; BARBOSA, 2008).

Diante do exposto em relação à problemática dos agrotóxicos, uma questão ainda mais grave de saúde pública, é proposto analisar as massas médias corporais e dos órgãos e as alterações morfológicas ocorridas no fígado e no pulmão causado pelo inseticida Malation em ratos Wistar adultos.

2 Material e Métodos

Na investigação, foram utilizados 39 ratos albinos, adultos, machos e fêmeas da linhagem Wistar, com peso entre 240 g a 500 g. Estes foram divididos em quatro grupos denominados: 1, 2 e 3, compostos por oito animais cada um, tratados com Malation (volume de 10 mL e concentração de 250 mg/kg do peso corporal) e grupo controle, formado por 15 animais, administrado com soro fisiológico 0,9% e volume variável conforme o peso.

Para a intoxicação dos animais, aplicou-se o organofosforado Malathion 500 CE Pikapau® (malathion), comercializado por Produtos Químicos São Vicente Ltda.

O modelo experimental utilizado foi o rato albino e adulto da linhagem Wistar e a pesquisa foi submetida à análise e aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPan), conforme o protocolo 193/2013. Assim, todos os princípios éticos da experimentação animal foram respeitados.

Durante todo o experimento, os grupos mantiveram-se no

biotério, isolados e identificados em gaiolas de plástico, em condições controladas de temperatura e tratados com água e ração *ad libitum*. Os animais foram previamente marcados na cauda, para diferenciação dentro do seu respectivo grupo.

Para a estimativa correta das doses, padronizou-se a pesagem em dias alternados, uma vez que não havia variação expressiva de um dia para o outro. Imediatamente após a pesagem, a droga era injetada.

Na aplicação controlada da droga em teste, foram utilizadas seringas milimetradas e descartáveis de insulina para cada grupo, bem como agulhas descartáveis.

Em virtude do poder tóxico do agrotóxico e da importância dos EPI, no momento da manipulação das doses diárias nos animais do experimento, foram adotadas medidas de precaução.

O grupo 1, com 8 animais, recebeu diariamente, por um período de 7 dias, uma injeção intraperitoneal (I.P.) de Malation na concentração de 250 mg/kg do peso corpóreo.

Os grupos 2 e 3 continham 8 ratos cada um e também foi fornecido I.P. de uma dose única e diária do mesmo produto de igual concentração, mas, respectivamente, durante 14 e 21 dias consecutivos.

No grupo controle, formado por 15 animais, foi administrado I.P. de soro fisiológico 0,9% com volume conforme o peso, uma vez ao dia. Os animais controle foram divididos em três subgrupos com cinco ratos cada um e receberam a dose de soro fisiológico nos períodos de 7, 14 e 21 dias.

Decorrido o tempo estabelecido de sete dias, o grupo 1 e 5 ratos controles foram sacrificados. Após 14 dias, foi a vez do grupo 2 e mais 5 animais controle. Concluídos os 21 dias, o grupo 3 e os últimos 5 animais controle também foram submetidos ao sacrifício em uma câmara com CO₂.

Na laparotomia realizada em cada animal, retirou-se o fígado e o pulmão para análise histopatológica.

O fígado e o pulmão de cada um dos animais dos grupos controle e tratado aos 7, 14 e 21 dias, foram isolados e pesados com a finalidade de comparar as massas médias, conforme o teste de Mann-Whitney.

De acordo com Souza (2007), para cada órgão foram definidos parâmetros diferentes, devido à peculiaridade de cada um. No fígado, analisou-se a ocorrência de esteatose microvesicular, necrose e infiltração leucocitária; já no pulmão, verificou-se a presença de infiltração leucocitária, congestão vascular e espessamento de septos interalveolares.

O sistema de escore foi utilizado para graduar as lesões presentes no fígado e no pulmão, baseado na presença e intensidade das alterações.

No fígado e no pulmão, foram observados 10 campos ao acaso, de cada animal, sob vários aumentos (objetivas de 4 a 400x). As lesões foram graduadas em cruzes que variavam de ausente (-) até +++++, conforme a sua intensidade. Estes valores foram transformados em números para aplicação de testes estatísticos, da seguinte maneira: ausência = 0; +/- =

0,5; + = 1; ++ = 2; +++ = 3 e, ++++ = 4.

Para comparar as médias dos escores das lesões no fígado e no pulmão dos grupos tratado e controle (7 dias, 14 dias e 21 dias), realizou-se do teste t de *Student* para duas amostras independentes.

Já na avaliação das diferenças entre as médias dos grupos tratados por 7, 14 e 21 dias, empregou-se a análise de variância (ANOVA) para cada tipo de lesão. Nos casos em que tal diferença foi detectada, realizou-se a comparação de médias duas-a-duas, por meio do teste *post-hoc* de Tukey, com o objetivo de identificar quais grupos deram causa à significância desta diferença.

3 Resultados e Discussão

3.1 Massa corporal média dos animais

Os animais foram pesados em dias alternados, sempre antes da aplicação de Malation e do soro fisiológico.

O teste de Mann-Whitney revelou que os grupos tratados e controle não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto às massas corporais médias aos 7 (p=0,94), 14 (p=0,73) e 21 dias (p=0,78).

3.2 Massa média dos órgãos

Após o sacrifício dos animais de ambos os grupos (controle e experimental), o fígado e o pulmão foram pesados para a aplicação do teste de Mann-Whitney.

Os fígados dos grupos tratado e controle não apresentaram

diferenças estatisticamente significativas em relação às massas médias aos 7 (p=0,44), 14 (p=0,45) e 21 dias (p=0,71).

Os pulmões dos grupos tratado e controle não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto as massas médias aos 7 (p=0,23), 14 (p=0,38) e 21 dias (p=0,21).

3.3 Massa relativa dos órgãos

As massas relativas dos órgãos dos grupos tratado e controle foram analisadas e relacionadas às massas corporais de cada animal. Os órgãos analisados foram o fígado e o pulmão.

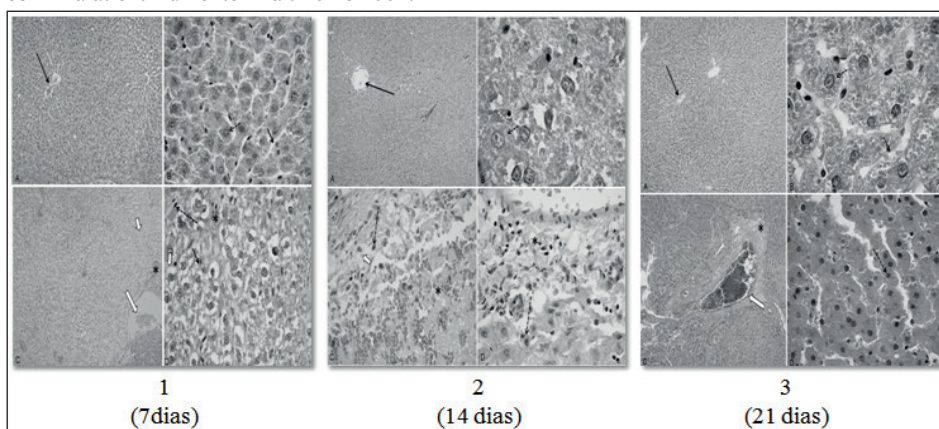
No teste de Mann-Whitney, a massa relativa do fígado dos grupos tratado e controle não mostrou diferença estatisticamente significativa aos 7 (p=0,18), 14 (p=0,16) e 21 dias (p=0,38).

Porém, o pulmão exibiu uma massa relativa com diferença estatisticamente significativa aos 7 dias (p=0,0082), ao contrário dos grupos tratado e controle aos 14 (p=0,26) e 21 dias (p=0,21).

3.4 Resultados histopatológicos

Na análise histopatológica do fígado de animal do grupo controle, sacrificados aos 7, 14 e 21 dias, observou-se que o parênquima hepático estava normal, com aspectos lobulares preservados, veia central e cordões de hepatócitos com características também normais (Figura 1: 1A e B, 2A e B, 3A e B).

Figura 1: Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de fígado de ratos sacrificados aos 7, 14 e 21 dias. Em 1A e B, 2A e B, 3A e B: grupos controles. Em 1C e D, 2C e D, 3C e D: grupos tratados com Malation. Aumento final: 40x e 200x.



Fonte: Dados da pesquisa

No entanto, com o uso do Malation no grupo experimental de 7 dias, verificaram-se áreas pouco preservadas com evidente destrabeculação hepatocelular, discreto infiltrado inflamatório com congestão vascular e núcleos picnóticos (Figura 1: 1C e D).

No grupo 2 tratado com Malation durante 14 dias, identificou-se um acentuado infiltrado inflamatório, uma grande vacuolização e núcleos picnóticos nos hepatócitos

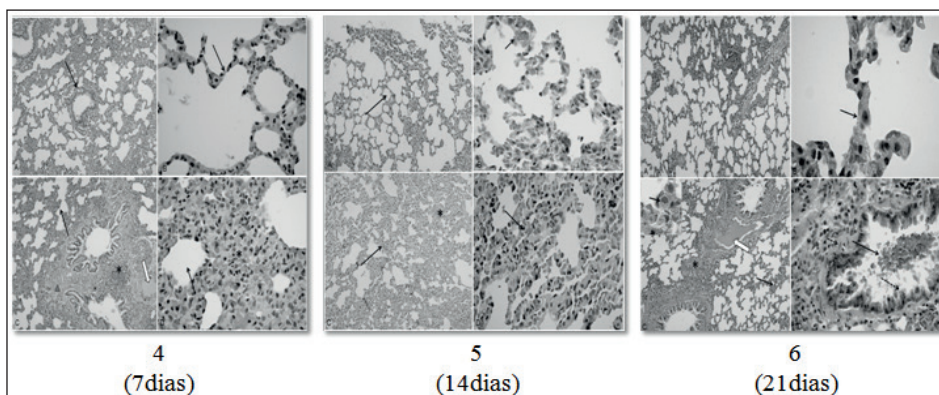
(Figura 1: 2C e D). O grupo que recebeu Malation I.P. durante 21 dias, apresentou espaço portal pouco preservado e espessamento do tecido conjuntivo da região portal, com a presença de vasos congestos e núcleos que apresentavam basofilia intensa e uma retração, o que indica uma picnose (Figura 1: 3C e D).

Na histopatologia do pulmão dos mesmos ratos controle, encontraram-se aspectos normais nas áreas da

região alveolar e bronquiolar (Figura 2: 4A e B, 5A e B, 6A e B). Já os grupos tratados com a droga em diferentes tempos, apresentaram consideráveis alterações. No grupo 1, áreas fibrosadas, infiltrado inflamatório acentuado e um espessamento alveolar foram observados, mas com preservação da luz alveolar (Figura 2: 4C e D). No grupo 2, constatou-se uma evidente congestão pulmonar, seguida

de um espessamento de septos alveolares com a presença de capilares nestes septos (Figura 2: 5C e D). No grupo 3, foi também verificado um infiltrado inflamatório mononuclear constituído de macrófagos e linfócitos, uma descamação epitelial nos bronquíolos com presença de hemácias na luz e espessamento de tecido conjuntivo (submucosa) bronquiolar (Figura 2: 6C e D).

Figura 2: Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos de pulmão de ratos sacrificados aos 7, 14 e 21 dias. Em 4A e B, 5A e B, 6A e B: grupos controles. Em 4C e D, 5C e D, 6C e D: grupos tratados com Malation. Aumento final: 40x e 200x.



Fonte: Dados da pesquisa

Os três tipos de lesões no fígado (esteatose, necrose e infiltração leucocitária) apresentaram médias significativamente diferentes nos grupos tratado e controle, para os três tempos de seguimento (7 dias, 14 dias e 21 dias), tendo sido sempre maiores nos grupos tratados.

Os grupos tratados por 7, 14 e 21 dias apresentaram diferenças significativas quanto às médias dos três tipos de lesões no fígado.

O teste de comparações múltiplas de Tukey mostrou que as diferenças entre as médias da lesão esteatose foram estatisticamente significativas para os três grupos considerados dois-a-dois, sendo que no grupo tratado por 14 dias elas foram maiores, seguido pelo grupo tratado por 7 dias e por fim do grupo tratado por 21 dias. Para a lesão necrose, este teste mostrou que as médias dos grupos tratados por sete e 14 dias não apresentaram diferença estatisticamente significativa, mas ambas foram diferentes estatisticamente (maiores) que para o grupo tratado por 21 dias, resultado que se repetiu para lesão infiltração.

No que diz respeito ao pulmão, os três tipos de lesões (congestão vascular, espessamento dos septos e infiltração leucocitária) também apresentaram médias significativamente diferentes nos grupos tratado e controle para os três tempos de seguimento (7, 14 e 21 dias), tendo sido sempre maiores nos grupos tratados.

Para a lesão congestão, o teste de comparações múltiplas de Tukey acusou diferença estatisticamente significativa entre a média do grupo tratado por 14 dias e as médias dos grupos tratados por sete e 21 dias (que foram consideradas

iguais), sendo que o grupo tratado por 14 dias apresentou média maior que a dos outros dois grupos. O mesmo pode ser observado para a lesão infiltração leucocitária. Para a lesão espessamento dos septos, este teste mostrou que as médias dos grupos tratados por 7, 14 e 21 dias não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Com a finalidade de cumprir com o objetivo anteriormente proposto, de estudar as alterações morfológicas do Malation em ratos Wistar, foi realizada uma análise crítica dos resultados.

No primeiro dia do tratamento, uma rata do grupo 3 com peso de 242 g morreu minutos depois da aplicação do Malation via intraperitoneal. Tal fato também foi verificado no grupo 2, porém no segundo dia da administração e tratava-se de uma rata com 237g.

Os dois animais que morreram intoxicados apresentavam os menores pesos quando comparados a todos os outros grupos. Possamai (2005) reporta que vários fatores influenciam na toxicidade dos organofosforados como, por exemplo, as condições prévias de saúde e idade, o que pode justificar o resultado encontrado no grupo 2, sacrificado aos 14 dias de aplicação de Malation. Estes animais apresentaram lesões, tanto no fígado como no pulmão, mais acentuadas quando comparadas aos outros dois grupos tratados.

No quarto dia do experimento, um rato pertencente ao grupo 3 e com peso de 287 g morreu logo após receber a injeção com o produto tóxico. Por este motivo, uma rata do grupo 1 foi transferida para o grupo 3, a fim de equilibrar a quantidade de animais em cada grupo.

Pelo pouco tempo de exposição ao organofosforado, as massas médias corporais e dos órgãos dos grupos tratado e controle, quando comparadas, não demonstraram valores de *p* significativos.

Foram analisadas, ainda, as massas relativas do fígado e pulmão, sendo que a última expressou diferença estatística significativa aos 7 dias de tratamento com Malation. De acordo com Cavaliere *et al.* (1996), há um comprometimento do sistema muscular esquelético nas intoxicações por alguns organofosforados, sobretudo da musculatura respiratória, o que contribui para a morbidade, reforçando a importância da avaliação das lesões musculares nestes casos.

A intoxicação por agrotóxicos ocorre devido à falta de controle no uso destas substâncias tóxicas e o desconhecimento da população sobre os riscos e perigos à saúde daí decorrentes.

O presente estudo procurou analisar o fígado e o pulmão no aspecto morfológico. Conforme preceitos de Jadhav *et al.* (1992), nas intoxicações por Malation, a distribuição da substância ocorre em estruturas tais como o pulmão, fígado, rim, músculos, cérebro, coração, sangue, urina e suco gástrico.

Com relação aos resultados desta pesquisa, foi possível observar que não houve alteração no peso dos animais e dos órgãos. Tal fato também foi constatado por Narahariseti *et al.* (2008), que averiguaram a atuação concomitante do arsênico e Malation sobre o sistema de metabolização hepática em ratos Wistar. Com isso, a toxicidade foi avaliada por meio do peso do animal, peso do órgão e pela dosagem de enzimas hepáticas. Ao estudarem o efeito do arsênico e do Malation separadamente, os autores concluíram que tais pesos não mudaram.

Aos 21 dias de aplicação do Malation, observou-se área de fibrose no espaço porta, com a presença de vasos congestos, o que caracteriza uma cirrose hepática, assim como dilatação dos espaços sinusoidais. Essas alterações histológicas foram semelhantes nos achados de Saadi, Lebaili e Benyoussi (2008) que administraram Malation I.P. em ratos Wistar, por 40 dias e confirmaram a citotoxicidade deste organofosforado ao notar as alterações histológicas no fígado, pulmão, medula supra-renal e testículos. Os autores perceberam, ainda, um arranjo regular de hepatócitos com espaços sinusoidais dilatados, epitélio pulmonar espessado e regressão da medula supra-renal, com o congestionamento e interrupção da linha germinal.

Nos animais submetidos à ação do Malation, foram encontradas áreas consideráveis de necrose no fígado. Assim, Possamai (2005) explica que o dano celular promovido pelo estresse oxidativo pode variar conforme a estrutura celular. No seu estudo, o fígado tratado com Malation em doses crônicas apresentou dano oxidativo mais expressivo quando comparado a outros órgãos. Deste modo, o autor concluiu que células expostas a danos oxidativos severos podem morrer pelos mecanismos de necrose e apoptose.

Nesta investigação, a alteração predominante no pulmão

foi o espessamento dos septos alveolares nos animais intoxicados pelo Malation e sacrificados aos 7 e 14 dias. Já Toś-Luty *et al.* (2008) revelaram que, em testes histopatológicos pela intoxicação oral de Malation em ratos, foi demonstrada a presença de fagócitos pulmonares e o aumento do septo interalveolar.

Nos animais expostos ao organofosforado I.P. de 7 a 21 dias, constatou-se um dano pulmonar. Rezg *et al.* (2007) ao analisarem os efeitos do Malation, calcularam o valor do hematócrito, o teor de hemoglobina e a concentração de glicose no sangue de animais submetidos a exposição subcrônica do produto via intragástrica diariamente, durante 32 dias. De acordo com os autores, a única modificação notada foi na quantidade de hemoglobina, que aumentou significativamente, cujo resultado é justificado como uma adaptação para melhor oxigenação, já que o Malation provoca dano pulmonar.

4 Conclusão

Os resultados do modelo experimental atestam que a metodologia aplicada foi capaz de demonstrar as alterações histopatológicas do grupo tratado e a preservação das características normais do grupo controle, segundo o objetivo proposto. Consequentemente, o Malation administrado na dose de 250 mg/kg de massa corporal, nos períodos estipulados, causou: alteração estatística significativa na massa relativa do pulmão aos 7 dias de tratamento; alterações histopatológicas hepáticas, como núcleos picnóticos, congestão vascular, vacuolização citoplasmática e infiltrado inflamatório e alterações histopatológicas pulmonares caracterizadas por infiltrado inflamatório e espessamento de septo interalveolar.

Diante desta investigação, um aspecto importante deve ser considerado, uma vez que, além dos resultados histopatológicos, os efeitos no fígado e no pulmão são graves nas concentrações usadas e no tempo padronizado de exposição ao produto.

Os resultados obtidos comprovam a necessidade de um maior número de estudos que envolvam os aspectos morfológicos dos órgãos mais suscetíveis à ação de agrotóxicos, bem como discussões que envolvam políticas de saúde pública.

Portanto, graças ao incentivo para o uso de agrotóxicos com a finalidade de aumentar a produtividade agrícola e industrial, considera-se imprescindível, no âmbito das estratégias de conscientização, compreender os efeitos dos pesticidas não somente ao meio ambiente, que afeta o solo, a água e outros ecossistemas, mas também os impactos acarretados à saúde humana no que se refere, principalmente, a problemas neurológicos, reprodutivos e respiratórios.

Referências

BRASIL. Decreto nº 4074 de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7802, de 11 de julho de 1989. Brasília: Ministério da Saúde, 1989.

- CAVALIERE M.J. et al. Miotoxicidade por organofosforado. *Rev. Saúde. Pública*, v.30, p.267-272, 1996.
- FIRMINO, A.C.S.; BARBOSA, R.L. *A atuação do enfermeiro na prevenção dos efeitos nocivos causados pelo uso indiscriminado do inseticida Malation*. Monografia [Trabalho de Conclusão de Curso] - Faculdade Novo Milênio, Vila Velha, 2008.
- ITHO, S.F. *Intoxicação por inseticidas inibidores da colinesterase organofosforados e carbamatos: diagnóstico e tratamento*. Vitória: Da Ação à Reação, 2002.
- JADHAV, R.K. et al. Distribution of Malathion in body tissues and fluids. *Forensic. Sci. Int.* v.52, n.2, p.223-229, 1992.
- KORBES, D. *Toxicidade de agrotóxico organofosforado no sistema auditivo periférico de cobaias: estudo anatômico e funcional*. Dissertação. (Mestrado em Distúrbio da Comunicação Humana) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009.
- LONDRES, F. *Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida*. Rio de Janeiro: AS-PTA; 2011.
- MELO, M.F.B.T.; LIMA, S.S.; RIVERA, F.A. Pesquisa de resíduos de Malation em alimentos naturais e industrializados comercializados em João Pessoa. *CCS*, v.7, p.50-54, 1985.
- MOREIRA, J.C. et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciênc. Saúde. Coletiva*, v.7, p.299-311, 2002.
- NARAHARISSETTI, S.B. et al. Subacute exposure to arsenic through drinking water and Malathion via diet in male rats: effects on hepatic drug-metabolizing enzymes. *Arch. Toxic.*, v.82, n.8, p.543-551, 2008.
- PERES, F.; MOREIRA, J.C. *É veneno ou é remédio. Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003.
- PERES, F.; MOREIRA, J.C.; LUZ C. Os impactos dos agrotóxicos sobre a saúde e o ambiente. *Ciênc. Saúde Coletiva*, v.12, p.4-5, 2007.
- POSSAMAI, F.P. *Estudo do estresse oxidativo em órgãos de ratos Wistar adultos induzidos à intoxicação por Malation*. Dissertação. (Mestrado em Ciências Ambientais) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2005.
- PÓVOA, R. et al. Intoxicação por organo-fosforado e necrose miocárdica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.68, p.377-380, 1997.
- RAMOS, A.; SILVA FILHO, J. F. Exposição a pesticidas, atividades laborativas e agravos à saúde. *Rev. Méd.*, v.14, p.41-45, 2004.
- REZG, R. et al. Effect of subchronic exposure to Malathion on metabolic parameters in the rat. *C. R. Biol.*, v.330, p.143-147, 2007.
- SAADI, L.; LEBAILI, N.; BENOUSSE, M. Exploration of cytotoxic effect of Malathion on some rat organs structure. *Commun. Agric. Appl. Bio. Sci.*, v.73, n.4, p.875-781, 2008.
- SAVOY, V.L.T. Classificação dos agrotóxicos. *Biológico*, v.73, p.91-92, 2011.
- SILVA, A.L.O. *Levantamento fenotípico da atividade da enzima paraxonase em populações expostas e não expostas a pesticidas organofosforados*. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2000.
- SOUZA, M.A.G. *Avaliação morfológica e imunohistoquímica tardia do fígado e do pulmão após lesão de isquemia e reperfusão hepática seletiva com modulação pelo condicionamento isquêmico ou pela n-acetilcisteína*. Tese. (Doutorado em Ciências) - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2007.
- TÓS-LUTY, S. et al. Dermal and oral toxicity of Malathion in rats. *Ann. Agric. Environ. Med.*, v.10, 2003, p.101-106.
- WHO. *World Organization of Health. Toxicological Profile for Malathion*. Agency for toxic substances and disease registry; 2003.

